Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Análisis de costo efectividad de everolimus más tacrolimus y prednisolona comparado con tacrolimus más prednisolona para la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante hepático en Colombia

Reporte No. 161

Mayo de 2016

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, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, 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.

Autores

Orozco Ramírez, Luis Esteban. Economista. Universidad de Antioquia.

Sánchez Higuita, Edel Laura. Economista. Universidad de Antioquia.

Castro García, Paula Andrea. Economista. Universidad de Antioquia.

Contreras Ortiz, Javier Orlando. Médico Pediatra, Magíster en Ciencias Clínicas. Universidad de Antioquia.

Agradecimientos

Corrales Santa, Félix Mauricio. Médico cirujano, cirugía general y vascular. Asociación Colombiana de Trasplantes de Órganos.
Mejía Vélez, Gonzalo. Médico internista, especialidad en nefrología. Director Científico. Clínica Las Américas.
Quintero Ossa, Álvaro Mauricio. Médico, especialidad en medicina interna y cardiología. Clínica Cardio Vid.
Tabares, Juan Esteban. Químico Farmaceuta. Helpharma S.A.
Senior, Juan Manuel. Médico, especialidad en cardiología, Universidad de Antioquia.
Serna, Lina María. Médico, especialidad en nefrología. Hospital Pablo Tobón Uribe.
Carvajal Quiroz, José Nelson. Médico, especialidad en nefrología. Jefe de nefrología. IPS Universitaria.
García, Paola Karina. Médico, especialidad en nefrología. Asociación Colombiana de Nefrología.
María Inés Delgado, Directora Ejecutiva, Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales.
Restrepo, Juan Carlos. Médico, especialidad en hepatología. Hospital Pablo Tobón Uribe.
Orrego, Mauricio. Médico, especialidad en hepatología. Centro de Especialistas San Vicente Fundación.
Osorio Correa, Otalvaro. Coordinador de trasplante, ACET y Hospital Pablo Tobón Uribe.

Rodelo Ceballos, Joaquín. Nefrólogo, Hospital General de Medellín.
Ramírez, Rubén Darío. Médico, especialidad en anestesiología. Hospital Universitario San Vicente Fundación.
Hernández Herrera, Gilma. Estadística, Facultad de medicina, Universidad de Antioquia.
Ramírez, Laura. Estudiante de economía, Facultad de economía, Universidad de Antioquia.
García, Héctor Iván. Profesor y Coordinador Grupo Académico de Epidemiología Clínica, Universidad de Antioquia.
Vera, Claudia. Profesional en gerencia de sistemas de información en salud, Universidad de Antioquia.

Revisión por pares

Cesar Augusto Guevara Cuellar. Director del Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Icesi

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación económica se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Convenio de Asociación 312 de 2015.

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 esta evaluación económica.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de esta evaluación, 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 conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y 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 Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Orozco LE, Sánchez EL, Castro PA, Contreras JO. Análisis de costo efectividad de everolimus más tacrolimus y prednisolona comparado con tacrolimus más prednisolona para la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante hepático en Colombia. Bogotá D.C. Universidad de Antioquia, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

Tabla de contenido

1. Introducción 9
2. Metodología 12

2.1. Problema de decisión 12
2.2. Horizonte temporal 13
2.3. Perspectiva 14
2.4. Tasa de descuento 14
2.5. Modelo de decisión 14

2.5.1. Diseño 14
2.5.2. Probabilidades de transición 17
2.5.3. Desenlaces y valoración 19

2.6. Identificación, medición y valoración de costos 20

2.6.1. Medicamentos 20
2.6.2. Procedimientos e insumos 26

2.7. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad 31

3. Resultados 33

3.1. Resultados del caso base 33
3.2. Análisis de sensibilidad 34

4. Discusión y conclusiones 40
Referencias bibliográficas 43
Anexos 45

Anexo 1. Información de tecnologías en salud. 45
Anexo 2. Búsqueda de literatura económica. 49

Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
BPAR	Siglas en inglés de rechazo agudo probado por biopsia
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
EA	Eventos Adversos
ETC	Everolimus más Tacrolimus (dosis reducida) y Corticosteroide
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
ICN	Inhibidores de calcineurina
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
ISHLT	Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón
ISS	Instituto de Seguros Sociales
LR	Libre de rechazo
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
mTOR	mammalian target of rapamycin
POS	Plan Obligatorio de Salud
RA	Rechazo Agudo
RICE	relación incremental de costo-efectividad
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
TC	Tacrolimus (dosis estándar) más Corticoesteroide.

Resumen

Problema de investigación	Calcular los costos y la efectividad esperados del Everolimus más Tacrolimus (dosis reducida) y Corticosteroide (ETC) comparado con Tacrolimus (dosis estándar) más Corticoesteroide (TC) para el tratamiento de pacientes colombianos, adultos, receptores de trasplante de hígado por primera vez, que han iniciado la terapia de inducción de inmunosupresión y que se perfilan para el tratamiento de mantenimiento.
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad
Población objetivo	Pacientes colombianos, adultos, receptores de trasplante de hígado por primera vez, que han iniciado la terapia de inducción de inmunosupresión y que se perfilan para el tratamiento de mantenimiento.
Intervención y comparadores	I: Everolimus más Tacrolimus (dosis reducida) y Corticosteroide (ETC). C: Tacrolimus (dosis estándar) más Corticoesteroides (TC).
Horizonte temporal	Vital
Perspectiva	Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
Tasa de descuento	Se emplea una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5 % anual. Adicionalmente, se realizan análisis de sensibilidad de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.
Estructura del modelo	Modelo de Markov anidado en un árbol de decisiones
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Fueron usados los recursos siguientes: el Reporte de efectividad y seguridad de las alternativas a evaluar previamente publicado por el IETS, los resultados de una búsqueda de literatura económica en las base de datos del CRD, de una búsqueda manual de literatura económica y clínica, y la información obtenida producto de la consulta a expertos clínicos.
Desenlaces y valoración	Años de vida ganados
Costos incluidos	Costos directos de atención: Costos de medicamentos Costos de procedimientos
Fuentes de datos de costos	SISMED: Medicamentos Manual tarifario ISS 2001: Procedimientos
Resultados del caso base	El uso del esquema con everolimus es una estrategia menos costosa pero menos efectiva; la diferencia en años de vida ganados entre la

	intervención y el comparador es de un año y medio aproximadamente (1,45) con un costo adicional de $12.439.243.
Análisis de sensibilidad	La decisión no se mantiene para los escenarios que consideran: un costo del esquema ETC inferior o igual a $6.705.975, una probabilidad de muerte en ETC igual o menor al 5%, unos costos promedio de la atención de los EA crónicos de la estrategia ETC inferiores a $452.702 para todo el horizonte temporal, unos costos promedio de la atención de los EA crónicos de la estrategia TC superiores a $1.260.000 y una probabilidad de muerte en RA superior a 22,21% con el esquema TC.
Conclusiones y discusión	La tecnología evaluada es menos efectiva y menos costosa que su comparador, y de acuerdo a las consultas dirigidas a los expertos ésta es identificada como esquema de tercera línea. Se pueden plantear nuevos estudios de costo efectividad que evalúen el esquema con everolimus como una alternativa de conversión ante la presencia de ciertos eventos adversos.

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de everolimus más tacrolimus (dosis reducida) y corticosteroide comparado con tacrolimus (dosis estándar) más corticosteroide, para pacientes receptores de trasplante de hígado en Colombia, se desarrolla en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

La descripción de la condición clínica de interés para las alternativas a evaluar se debe iniciar con la definición de trasplante, como la utilización terapéutica de los órganos o tejidos humanos que sustituyen un órgano, tejido enfermo, o su función, por otro sano procedente de un donante vivo o de uno fallecido. El trasplante hepático se encuentra entre las opciones terapéuticas para el manejo de pacientes que cumplan con condiciones muy específicas: padecer enfermedades hepáticas agudas y crónicas, progresivas e irreversibles, no curables con otros métodos, y con una esperanza de vida menor que la esperada con el trasplante (1). En la actualidad, la tasa de supervivencia de los trasplantados hepáticos en Colombia (2) al año, a los tres años y a los cinco años fue respectivamente de 90.91% (IC95% 86.40-93.98), de 83.64% (IC95% 77.89-88.01) y de 79.18% (IC95% 72.54-84.39). En 1979 se realizó el primer trasplante hepático en Colombia, en la Clínica San Vicente de Paul en Medellín y los datos disponibles sobre este tipo de trasplante revelan que desde 2001 se han efectuado 2088 intervenciones (3); para el año 2014 se registraron un total de 222 trasplantes de hígado en Colombia, entre los cuales se encuentran incluidos los trasplantes combinados, que en contraste con el 2013 representan un incremento del 16%, ya que para el mencionado año se habían realizado 191 trasplantes de este tipo. En cuanto al origen de los órganos trasplantados, el 90,5% que representa 201 trasplantes son provenientes de donantes cadavéricos y el 9,5% que equivale a 21, se realizaron a partir de donantes vivos; con relación a las características de los receptores del trasplante, estos pertenecen en su mayoría al género masculino (55,8%) con una mediana de edad de 51 años y una edad mínima de 1 y máxima de 78 años (4).

Con relación al mundo, los datos más recientes publicados reportan un total de 2708 trasplantes de hígado en Latinoamérica (16 países) en 2014, 7390 en la Unión Europea (28 países) y 25050 en el mundo (112 países) (5).

Una vez se ha realizado el trasplante hepático, la principal preocupación la constituye la prevención del rechazo del hígado trasplantado, que es la respuesta natural del sistema inmune del receptor. Es por ello que deben ser empleadas estrategias de inmunosupresión cuyos medicamentos que las suelen componer, traen consigo riesgos y complicaciones como infecciones, toxicidad, y neoplasias de novo, entre las más comunes. Por lo tanto, el objetivo del equipo médico consiste en aplicar aquella estrategia que minimice tanto la presencia de rechazo

del injerto como la aparición de eventos adversos dado que los receptores de un trasplante deberán recibir tratamiento inmunosupresor toda su vida. Los agentes inmunosupresores disponibles se pueden clasificar en cinco grupos o categorías: los inhibidores de calcineurina (o IC, como ciclosporina y tacrolimus), los inhibidores del blanco de rapamicina en mamíferos (conocidos en inglés por las siglas mTOR = mammalian target of rapamycin, como sirolimus y everolimus), los agentes antiproliferativos (azatioprina, micofenolato de mofetilo-MMF), los anticuerpos monoclonales/policlonales (globulinas antilinfocítica y antitimocítica, basiliximab, daclizumab) y los corticoesteroides.

Generalmente las estrategias de inmunoprofilaxis se basan en el uso combinado de varios inmunosupresores, y estas se pueden aplicar en tres etapas del tratamiento del paciente receptor de trasplante: la terapia de inducción o inmunosupresión primaria, la inmunosupresión de mantenimiento, y el tratamiento del rechazo. De acuerdo a guías internacionales en trasplante hepático, son recomendables las combinaciones siguientes para la inmunosupresión de mantenimiento: corticosteroide + IC en dosis/niveles convencionales (1,6), corticosteroide + IC dosis reducida + agente antiproliferativo en dosis reducida (1), corticosteroide + agente antiproliferativo (1), IC+ agente antiproliferativo (6), o IC+ everolimus + corticosteroide (ya que sirulimus, el otro medicamento de los mTOR, no se encuentra indicado para trasplante de hígado), con retirada progresiva de los corticosteroides (6). Pese a las anteriores recomendaciones, no existe aún claridad sobre la estrategia con menores tasas de rechazo agudo y menor prevalencia de eventos adversos. Además, los niveles de inmunosupresión deseables pueden variar de acuerdo a las características del donante y del receptor, por lo que no suelen existir rangos terapéuticos fijos

Aunque everolimus se encuentra por lo general, en los esquemas recomendados como alternativos o como componente de una estrategia de cambio ante eventos adversos causados por otros inmunosupresores de acuerdo a la revisión de guías internacionales (7-9) y como observación de los expertos clínicos durante el proceso de participación y deliberación desarrollado en el marco de este proyecto para la validación de la información clínica (10), esta evaluación de costo efectividad compara un esquema compuesto por everolimus más tacrolimus y corticosteroide con otro esquema sin everolimus, pero compuesto por tacrolimus y corticosteroide para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes receptores de trasplante de hígado, siguiendo las pautas del Manual Metodológico para la Elaboración de Evaluaciones Económicas (11) y del Manual Metodológico de Participación y Deliberación (12), ambos publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Como etapa siguiente al reporte de efectividad y seguridad previamente publicado por el IETS (13), esta evaluación se ciñó a los parámetros de la pregunta PICO allí especificada.

La estructura de este documento permite dividirlo en 4 partes, entre las cuales esta introducción es la primera; la segunda presenta la metodología seguida para desarrollar este estudio de costo efectividad mientras que la tercera, describe los resultados tanto del análisis de costo-efectividad

para el caso base, como para los análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos; la cuarta parte ofrece una discusión de los resultados y las conclusiones.

2. Metodología

2.1. Problema de decisión

El problema de decisión se planteó como una pregunta que sigue la estructura PICO (P: población; I: intervención; C: comparadores; O: desenlaces, del inglés outcome). Los componentes de la pregunta PICO fueron presentados, discutidos y refinados con actores clave invitados a participar de este proceso.

Población objetivo

Se consideran pacientes colombianos, adultos, receptores de trasplante de hígado por primera vez, que han iniciado la terapia de inducción de inmunosupresión y que se perfilan para el tratamiento de mantenimiento. Esta delimitación de la población corresponde a la analizada en el reporte de efectividad y seguridad (13) y fue validada durante el proceso de participación y deliberación llevado a cabo con expertos temáticos (10).

En cuanto a los análisis de subgrupos, se concluye que no es necesario llevarlos a cabo: por un lado, la evidencia del reporte de efectividad y seguridad no se encuentra definida para la población infantil (13), y por el otro, el mencionado proceso de participación y deliberación permite establecer que el caso de relevancia en este contexto es la población adulta.

Intervención

La constituye la administración de everolimus más tacrolimus a dosis baja y corticosteroide (ETC) para la etapa de mantenimiento. Everolimus es un medicamento perteneciente a un grupo de inmunosupresores selectivos que inhiben la vía del m- TOR (mammalian target of rapamycin) y es empleado para evitar el rechazo de trasplante de órganos sólidos. A la fecha, para pacientes receptores de hígado no se encuentra cubierto por el Plan Obligatorio de Salud y entre las observaciones de vigilancia postcomercialización del reporte de efectividad y seguridad (15) se encuentra la recomendación de no administrar everolimus antes de completar 30 días del trasplante.

De acuerdo a la información de los estudios clínicos (14-16), la intervención incluye everolimus a una dosis de 1,5 mg (14,15) (para una concentración mínima objetivo 3-8 ng/mL), tacrolimus a una dosis reducida entre 0,08 mg/kg/día (para una concentración mínima objetivo de 3-5 ng/mL) (17), y prednisolona (corticosteiroide) en 0,20 mg/kg/día (14). Este esquema de medicamentos, continúa dependiendo de la base de la respuesta clínica, de las concentraciones en sangre predefinida, y de la tolerancia. En el modelo se asumió un paciente con un peso de 70 kilogramos y un cambio de dosis a partir del segundo año, donde la cantidad administrada de tacrolimus se definió como el 60% de la anteriormente presentada y se omitirá prednisolona como parte del

esquema. Estos hipotéticos fueron sugeridos y validados por de grupo de expertos consultados (10).

Comparador

Administración de tacrolimus (dosis estándar) más corticosteroide (TC) para la etapa de mantenimiento en una concentración objetivo de 8-12 ng/mL hasta el mes 4 y de 6-12 ng/mL a partir de entonces para tacrolimus entre 0,15 mg/kg/día (17) y prednisolona (corticosteiroide) en 0,20 mg/kg/día (14). Al igual que la intervención, se supuso un peso de 70 kilogramos y un cambio en la cantidad administrada de tacrolimus del 60% en relación con la anteriormente presentada y se omitirá prednisolona como parte del esquema a partir del segundo año.

No se encontraron ensayos clínicos de buena calidad con sirolimus como comparador (13). La no inclusión de más comparadores se debe a que los resultados del reporte de efectividad y seguridad corresponden a un solo ensayo clínico de calidad para el caso de trasplante de hígado y que incluye sólo la comparación mencionada. Adicional a los estudios incluidos en el reporte de seguridad, los resultados de una búsqueda manual permitieron identificar un nuevo artículo, que ofrece resultados del mismo ensayo clínico pero a un tiempo de seguimiento de 36 meses.

Desenlaces

Años de vida ganados del paciente receptor de trasplante. Este desenlace fue identificado de acuerdo al reporte de seguridad y efectividad (13) como uno los desenlaces más importantes y como críticos para la toma de decisiones entre todos los considerados; su estimación se lleva a cabo a partir de estudios clínicos. También se consideran todos los costos asociados a la administración de cada alternativa.

Pregunta de evaluación económica

¿Cuál es la costo-efectividad de everolimus más tacrolimus (dosis reducida) y corticosteroide comparado con tacrolimus (dosis estándar) más corticosteroide, para pacientes receptores de trasplante de hígado en Colombia?

2.2. Horizonte temporal

Se considera un horizonte correspondiente al ciclo vital de acuerdo a la expectativa de vida de la población colombiana.

2.3. Perspectiva

La perspectiva comprendida es la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (en adelante, SGSSS), siguiendo el manual del IETS (2). Este punto de vista corresponde a todos los gastos médicos directos asociados al uso de las tecnologías y los beneficios en salud.

2.4. Tasa de descuento

Para el caso base, no se considera el uso de tasa de descuento, ya que es un horizonte de corto plazo. Para el análisis de largo plazo, se emplea una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5 % anual. Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.

2.5. Modelo de decisión

2.5.1. Diseño

La estructura de los modelos analíticos propuestos obedece a la pregunta de investigación planteada y a la información identificada, disponible y sintetizada para alimentar dichos modelos. Se propone un modelo de largo plazo. La importancia de incorporar este análisis, reside en la incorporación de la sobrevida del paciente como el desenlace para la toma de decisiones calificado como más importante entre los contemplados (13) y en las relativamente altas tasas de supervivencia de los pacientes receptores de trasplante hepático tras superar un año de la intervención (2, 17); otro aspecto de interés reside en el impacto positivo que se le atribuye al everolimus sobre la función renal de los pacientes a largo plazo, sobre todo en el caso del trasplante de hígado (13). Por el lado de los costos, y dado que la perspectiva adoptada es la del SGSSS, es primordial incluir un análisis que considere los recursos que involucra asegurar ambos tipos de tratamiento por todo el horizonte vital del paciente, así como la atención de los eventos adversos que estos puedan generar y los demás efectos que no se consideran a corto plazo.

La representación analítica empleada para la estimación simultánea de los costos y los beneficios de las tecnologías evaluadas, para ofrecer resultados al problema de investigación económica planteado, fue un modelo de Markov. Este fue construido con el objetivo de mostrar la interacción en el largo plazo entre las tecnologías evaluadas y los distintos estados de salud en el presente contexto. Su estructura, surge como resultado del análisis de la evidencia a partir de los estudios incluidos en el informe de efectividad y seguridad (13), de la consulta de presencial, colectiva e individual, con expertos metodológicos y temáticos, de acuerdo con la metodología propuesta en el manual de procesos participativos del IETS (12), y de los hallazgos de una revisión de literatura económica en bases de datos bibliográficas especializadas.

Para la revisión de literatura se diseñó un protocolo de búsqueda en la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) de la universidad de York con términos MesH y libres

asociados a la población y la intervención analizada (Anexo 2, Apéndice 1). También se hizo una búsqueda libre en las bases de datos Scielo, Scholar Google y Pubmed, y se revisó la bibliografía de los artículos identificados tanto en la búsqueda electrónica como en la manual (Anexo 2, Apéndice 2). A partir de lo anterior, se identificaron 44 títulos en la base de datos del CRD y 2 en las búsquedas libres. Fueron descartados los 44 artículos por no constituir una evaluación económica, haber delimitado una población diferente o por estar escritos en un idioma diferente a inglés o español.

En el modelo propuesto, las alternativas consideradas son el esquema ETC en comparación con el TC. Los estudios que sirvieron de referencia para el desarrollo de este modelo son 3: el de De Simone y colaboradores (14), el de Saliba y colaboradores (15), y el de Fisher y colaboradores (16), todos ellos, artículos que reportan los resultados de un mismo ensayo clínico a 12, 24 y 36 meses respectivamente.

El objetivo de dicho ensayo clínico fue evaluar la eficacia y la seguridad del uso de un esquema con everolimus con dosis reducidas de tacrolimus comparado con un régimen basado en dosis estándares de tacrolimus en receptores de trasplante hepático por primera vez. Su diseño, fue prospectivo, aleatorizado, y multicéntrico, llevándose a cabo en centros de trasplante en Europa, Australia, Norte y Sur América, entre enero de 2008 abril de 2011. Luego, el 76,2% de los pacientes, entraron a una fase de extensión por un año adicional. Las características de los pacientes incluidos fueron las siguientes: adultos (18-70 años) que habían sido iniciados en un régimen inmunosupresor con tacrolimus y corticosteroides con o sin ácido micofenólico; se controló de acuerdo a la función del injerto, niveles de bilirrubina, y niveles de concentración de los medicamentos usados en la terapia de iniciación. Como desenlace principal, quienes dirigieron el ensayo consideraron una medida compuesta, es decir, la tasa conjunta de presentar rechazo agudo confirmado por biopsia y tratado, o pérdida del injerto, o muerte.

Los estudios mostraron similar efectividad (compuesta) de everolimus con dosis reducida de tacrolimus frente a tacrolimus a dosis estándar, pero una mejor función renal tanto al año como al segundo y tercer año, para el primer esquema. Asimismo, las tasas de presentar eventos adversos, eventos adversos graves, y la interrupción debido a eventos adversos fueron similares en ambos grupos durante todo el periodo de estudio. Una descripción más detallada de los resultados, puede encontrarse en el reporte de efectividad y seguridad (13).

Pese a que los autores consideraron la mencionada medida compuesta, cada estudio también reportó los anteriores desenlaces de forma separada. A partir de estas tasas se estiman las probabilidades de transición en el modelo y que se presentan más adelante.

Respecto al diseño, el estadio primario del modelo es Libre de Rechazo (LR) que es también el objetivo terapéutico post trasplante, en este se da comienza a las cadenas de Markov. Si el paciente se encuentra en este estado, puede presentar EA serios, EA crónicos, no presentar ninguno de los anteriores o puede morir. Luego, el paciente puede presentar rechazo agudo (RA,

como simplificación de la sigla en inglés BPAR) o no. Según cada curso de acción, el paciente en el siguiente ciclo puede continuar en el estadio LR, pasar al estadio RA o EA crónicos.

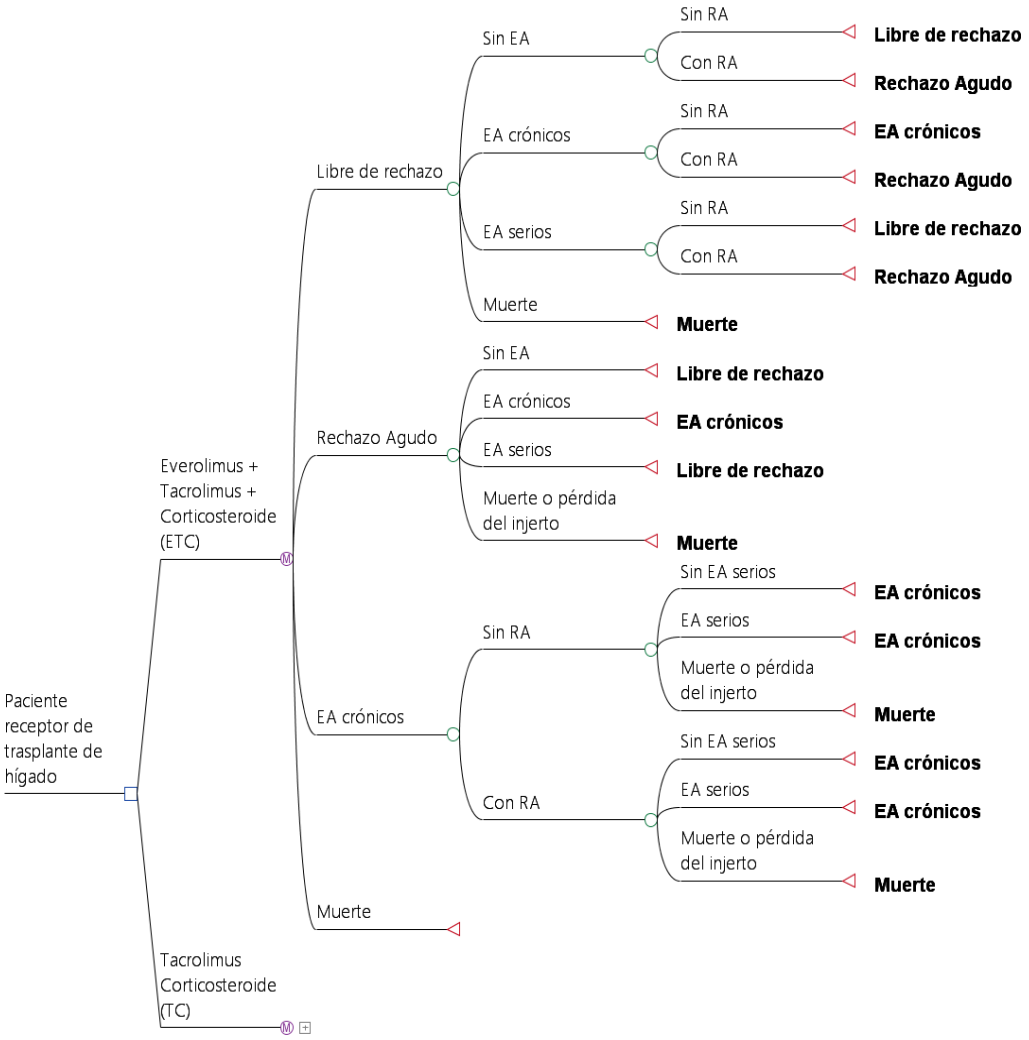
Los estudios clínicos tomados como base, reportaron todos los eventos adversos que presentaron los pacientes tratados sin establecer diferencias entre aquellos eventos asociados de forma específica a la terapia inmunosupresora y los que no. Por lo tanto, para la inclusión de los EA en el modelo, se efectuó una búsqueda en guías de práctica clínica (1, 7-9) así como información reportada con el fabricante; el listado de EA resultante se validó en una reunión de consulta a expertos (10), preguntando de forma específica, a qué esquema podría atribuírsele determinado evento adverso. Pese a que el listado de EA es numeroso, muchos de estos eventos pueden permanecer sin tratamiento específico, por lo que estos EA no fueron incluidos (algunos ejemplos son las alteraciones cutáneas, hiperplasia gingival, entre otras).

Para el listado de EA clasificados por los expertos y con base en la literatura como relacionados, el grupo desarrollador de la evaluación creó dos categorías de EA: aquellos que una vez se presentan, persisten para toda la vida del paciente y los que son susceptibles de ser tratados exitosamente. Los primeros se rotularon como crónicos mientras que los segundos como serios. Luego, para ambas categorías de EA fue calculada la frecuencia promedio y se incorporó, teniendo en cuenta los valores mínimos, máximos y la desviación estándar de las prevalencias, una distribución de probabilidad beta. Los EA finalmente incorporados en el modelo se presentan en la Tabla 4.

El segundo estadio es RA, donde al igual que en LR, el paciente puede presentar EA serios, algunos EA crónicos, no tener EA o puede darse la muerte o la pérdida del injerto. En el modelo se asume que la pérdida del injerto conlleva a la muerte, esto se justifica debido a la baja probabilidad de retrasplante y los largos periodos de espera, en el contexto colombiano: en promedio los pacientes con trasplante de hígado para el año 2014 permanecieron 134,5 días en lista de espera, con una mediana de 51,5, y 1 día y 1477 días como límite inferior y límite máximo respectivamente (4). El tercer estadio es EA crónicos; en esta condición se supone que el paciente puede presentar RA o no. Luego, y para ambos casos, el paciente puede continuar con EA crónicos sin presentar EA serios, puede presentar EA serios y continuar con EA crónicos, o puede morir o perder el injerto. El último estadio es la Muerte, que es el estado absorbente de las cadenas de Markov.

En el modelo se suponen los mismos cursos de acción y estadios para ambas alternativas. El modelo de decisiones es presentado en la Figura 1.

Figura 1. Estados de salud de un paciente como receptor de trasplante hepático



2.5.2. Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición, se calcularon a partir del análisis de los estudios base, identificados en el informe de efectividad y seguridad de la tecnología a evaluar, y de acuerdo a los resultados de las búsquedas emprendidas por el grupo desarrollador del análisis de costo efectividad (14-16).

Para el primer año, se tomaron las frecuencias y se calcularon las probabilidades directamente de los datos reportados en el estudio a los 12, 24 y 36 meses. Para las distribuciones de probabilidad de los EA crónicos y serios se tomaran los parámetros Alpha y Beta, en los demás se tomará los parámetros n y N. Para construcción del modelo no fue posible definir

probabilidades condicionales a los distintos cursos de acción, lo cual se perfila como una limitación del presente análisis. La información anterior se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribuciones de probabilidad sobre los estados de salud empleados en el modelo

Alternativa	Variable	Distribución	Valor esperado de la distribución	Parámetros de la distribución		Fuente
				n	N	
Probabilidades en el primer año						
ETC	Rechazo agudo probado por biopsia	Beta	4,08%	10	245	14
	Efectos adversos serios	Beta	7,60%	1,55	18,89	
	Efectos adversos crónicos	Beta	14,08%	9,07	55,36	
	Muerte o la pérdida del injerto / retrasplante	Beta	4,90%	12	245	
TC	Rechazo agudo probado por biopsia	Beta	10,70%	26	243	
	Efectos adversos serios	Beta	4,81%	1,38	27,36	
	Efectos adversos crónicos	Beta	12,06%	5,35	39,05	
	Muerte o la pérdida del injerto / retrasplante	Beta	2,88%	7	243	
Probabilidades del segundo año						
ETC	Rechazo agudo probado por biopsia	Beta	1,63%	4	245	15
	Efectos adversos serios	Beta	11,29%	1,22	19,79	
	Efectos adversos crónicos	Beta	26,08%	11,74	71,97	
	Muerte o la pérdida del injerto / retrasplante	Beta	2,04%	5	245	
TC	Rechazo agudo probado por biopsia	Beta	1,65%	4	243	
	Efectos adversos serios	Beta	12,15%	1,26	18,83	
	Efectos adversos crónicos	Beta	22,54%	6,55	48,10	
	Muerte o la pérdida del injerto / retrasplante	Beta	2,88%	7	243	
Probabilidades a partir del tercer año						
ETC	Rechazo agudo probado por biopsia	Beta	0,41%	1	245	16
	Efectos adversos serios	Beta	9,07%	2,34	72,69	
	Efectos adversos crónicos	Beta	36,33%	15,35	94,52	
	Muerte o la pérdida del injerto / retrasplante	Beta	0,82%	2	245	

Alternativa	Variable	Distribución	Valor esperado de la distribución	Parámetros de la distribución		Fuente
				n	N	
TC	Rechazo agudo probado por biopsia	Beta	1,65%	4	243	
	Efectos adversos serios	Beta	10,17%	0,80	21,97	
	Efectos adversos crónicos	Beta	31,67%	8,09	59,76	
	Muerte o la pérdida del injerto / retrasplante	Beta	0,41%	1	243	

2.5.3. Desenlaces y valoración

La recomendación metodológica del Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud del IETS es seleccionar como desenlaces los AVAC, usando como referencia el sistema EQ-5D-3L para describir los estados de salud, empleando para su valoración las ponderaciones de utilidad calculadas para la población de latinos en EE.UU. en 2008. Sin embargo, no se encontraron estudios nacionales o internacionales que estimaran la calidad de vida asociada a las terapias de inmunosupresión de mantenimiento acá consideradas o asociada a cualquier otra.

Por lo anterior, el desenlace considerado para este reporte es la sobre vida del paciente, que de acuerdo al reporte de efectividad y seguridad (12) constituye el desenlace más importante para esta población de pacientes. La clasificación de este desenlace como el más relevante, fue el resultado del proceso de participación y deliberación que acompañó el desarrollo de dicho informe y en el cual se solicitó la valoración por parte de los expertos temáticos, pacientes y cuidadores de un conjunto de variables de resultado aplicando la escala Lickert de acuerdo a la metodología propuesta por GRADE Working Group (18). De acuerdo a este procedimiento, fueron catalogados como desenlaces críticos para la toma de decisiones y en orden de importancia, la sobrevida del paciente, el rechazo del injerto y la sobrevida del injerto; por su parte, entre los desenlaces clasificados como importantes pero no críticos para la toma de decisiones, en este proceso se encuentra la calidad de vida, junto a los eventos adversos, la adherencia al tratamiento, la infección por citomegalovirus, la función renal al año y la malignidad de novo.

Este desenlace de sobre vida del paciente asociado a cada uno de los esquemas evaluados se tomó de forma directa de los estudios clínicos aprovechando la particularidad de estos, de constituir tres reportes anuales del mismo ensayo clínico (14-16). La sobre vida a partir del año cuatro, en adelante, se supone igual a la sobrevida del tercer año.

2.6. Identificación, medición y valoración de costos

Para determinar los costos por paciente de las alternativas consideradas se realizó el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos asociados a cada una de ellas. Este proceso, se discutió, socializó y validó con expertos clínicos en la patología.

Identificación de recursos se realizó con base en guías de práctica clínica y la consulta con expertos. Como resultado se obtuvieron los siguientes recursos: procedimientos, medicamentos e insumos necesarios para la atención del paciente al momento de iniciar la terapia de inmunosupresión posterior al trasplante. Los costos considerados en el largo plazo incluyen los costos de los medicamentos, los procedimientos y las consultas necesarias a lo largo del ciclo vital del paciente.
La medición de los recursos fue refinada con actores clave, bajo el supuesto de que las personas con trasplante de hígado acceden a una atención oportuna y correcta, por lo que la cantidad de recursos no presenta variabilidad.

2.6.1. Medicamentos

Inicialmente se realizó una búsqueda de los precios de los medicamentos en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) de Colombia, entre los meses de enero a diciembre de 2014 estableciendo los siguientes filtros: tipo de precio (venta), tipo de entidad (laboratorio) y canal (institucional). Seguidamente, para el cálculo del precio, se estableció como el promedio ponderado por las unidades vendidas, de los precios promedio, mínimo y máximo reportados en el SISMED, respectivamente. El cálculo de la participación en el mercado tanto de las distintas presentaciones de los medicamentos, como de los diferentes medicamentos dentro del mercado de interés, se hizo de acuerdo a la cantidad de unidades vendidas en el período reportado. Todas las unidades monetarias fueron expresadas en precios de 2015.

Los precios regulados del everolimus y el tacrolimus fueron consultados en la Circular 03 de 2015 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos del Ministerio de Salud y Protección Social publicado en febrero de 2015. Aunque esta Circular aún no ha sido expedida, se utilizó en el análisis debido a que allí se encuentran consignados los precios más probables de estos medicamentos en 2016, y con el fin de que el presente informe no se desactualice en el próximo año.

En la tabla 2 se muestran los precios mínimos, promedios y máximos ponderados, el precio regulado para cada medicamento, las dosis, presentación y demás datos concernientes a los medicamentos usados en los esquemas a evaluar. Esta información es insumo para el cálculo de los costos del año 1, y a partir del año 2 se asume un reducción del 40% en la dosis establecida para la tacrolimus y la omisión de prednisolona.

Tabla 2. Costos unitarios de los medicamentos incorporados en el modelo

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
Everolimus																
CERTICAN 1 MG TABLETAS	CAJA POR 60 TABLETAS/COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALU/PVC	19946771-2	31,09%	1,5	548	60	$ 68,2	$ 7.418	$ 9.132	$ 19.414	$ 102	$ 11.127	$ 29.121	$ 37.351	$ 4.061.326	$ 10.629.050
CERTICAN 0 5MG TABLETAS	CAJA POR 60 TABLETAS/COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALU/PVC	19946772-2	13,61%	1,5	548	30	$ 3.996,7	$ 3.997	$ 3.997	$ 19.414	$ 5.995	$ 5.995	$ 29.121	$ 2.188.182	$ 2.188.182	$ 10.629.050
CERTICAN 0 75 MG TABLETAS	CAJA POR 60 TABLETAS/COMPRIMIDOS EN BLISTER PA/ALU/PVC	19946766-2	55,31%	1,5	548	45	$ 108,6	$ 15.483	$ 16.245	$ 19.414	$ 163	$ 23.225	$ 29.121	$ 59.437	$ 8.477.008	$ 10.629.050
Tacrolimus (dosis reducida)																
PROGRAF XL 3 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAJA X 50 C PSULAS EN BLISTER PVC/ PVDC EN BOLSA DE ALUMINIO	20035350-2	2,04%	5,6	2044	150	$ 90,7	$ 90,9	$ 96,5	$ 3.813	$ 508	$ 509	$ 21.353	$ 185.470	$ 185.758	$ 7.793.833

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
PROGRAF CAPSULAS DE 1 MG	CAJA X 50 CAPSULAS EMPACADAS EN BLISTER X 10 CAPSULAS PVDC/PVC DENTRO DE UNA BOLSA DE ALUMINIO HERMETICAMENTE SELLADA QUE ADICIO	19943741-1	18,82%	5,6	2044	50	$ 13,0	$ 407,3	$ 692,0	$ 3.813	$ 73	$ 2.281	$ 21.353	$ 26.549	$ 832.521	$ 7.793.833
PROGRAF XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 1 MG	CAJA BLISTER PVDC/PVC/AL X 50 CAPSULAS	19983583-1	50,36%	5,6	2044	50	$ 2.237,9	$ 2.244,1	$ 2.380,9	$ 3.813	$ 12.532	$ 12.567	$ 21.353	$ 4.574.218	$ 4.586.911	$ 7.793.833
PROGRAF XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 5 MG	CAJA CON BLISTER PVDC/PVC/AL X 50 CAPSULAS	19983585-1	11,54%	5,6	2044	250	$ 513,2	$ 514,5	$ 545,9	$ 3.813	$ 2.874	$ 2.881	$ 21.353	$ 1.048.924	$ 1.051.583	$ 7.793.833
PROGRAF CAPSULAS DE 5 MG	BLISTER PVDC/PVC /ALUMINIO/ CON 5 BLISTER CON 10 CAPSULAS CADA UNO QUE SON EMPACADOS DENTRO DE UNA BOLSA DE ALUMINIO HERMETICAME	19943740-1	2,30%	5,6	2044	250	$ 1,5	$ 25,7	$ 84,5	$ 3.813	$ 9	$ 144	$ 21.353	$ 3.121	$ 52.489	$ 7.793.833

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
TACROLIMUS 1 MG CAPSULAS	CAJA POR 50 CAPSULAS EN BLISTER PVC/PE/PVDC/ALUMINIO CON TAMIZ MOLECULAR EN BOLSA TRILAMINADA POR 10 CAPSULAS	20024899-2	14,93%	5,6	2044	50	$ 8,7	$ 173,5	$ 495,2	$ 3.813	$ 48	$ 972	$ 21.353	$ 17.700	$ 354.655	$ 7.793.833
Tacrolimus (dosis estándar)																
PROGRAF XL 3 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAJA X 50 C PSULAS EN BLISTER PVC/ PVDC EN BOLSA DE ALUMINIO	20035350-2	2,04%	11	3833	150	$ 90,7	$ 90,9	$ 96,5	$ 3.813	$ 953	$ 954	$ 40.037	$ 347.757	$ 348.296	$ 14.613.437
PROGRAF CAPSULAS DE 1 MG	CAJA X 50 CAPSULAS EMPACADAS EN BLISTER X 10 CAPSULAS PVDC/PVC DENTRO DE UNA BOLSA DE ALUMINIO HERMETICAMENTE SELLADA QUE ADICIO	19943741-1	18,82%	11	3833	50	$ 13,0	$ 407,3	$ 692,0	$ 3.813	$ 136	$ 4.277	$ 40.037	$ 49.780	$ 1.560.976	$ 14.613.437
PROGRAF XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 1 MG	CAJA BLISTER PVDC/PVC/AL X 50 CAPSULAS	19983583-1	50,36%	11	3833	50	$ 2.237,9	$ 2.244,1	$ 2.380,9	$ 3.813	$ 23.498	$ 23.563	$ 40.037	$ 8.576.659	$ 8.600.458	$ 14.613.437

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
PROGRAF XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 5 MG	CAJA CON BLISTER PVDC/PVC/AL X 50 CAPSULAS	19983585-1	11,54%	11	3833	250	$ 513,2	$ 514,5	$ 545,9	$ 3.813	$ 5.388	$ 5.402	$ 40.037	$ 1.966.733	$ 1.971.717	$ 14.613.437
PROGRAF CAPSULAS DE 5 MG	BLISTER PVDC/PVC /ALUMINIO/ CON 5 BLISTER CON 10 CAPSULAS CADA UNO QUE SON EMPACADOS DENTRO DE UNA BOLSA DE ALUMINIO HERMETICAME	19943740-1	2,30%	11	3833	250	$ 1,5	$ 25,7	$ 84,5	$ 3.813	$ 16	$ 270	$ 40.037	$ 5.852	$ 98.417	$ 14.613.437
TACROLIMUS 1 MG CAPSULAS	CAJA POR 50 CAPSULAS EN BLISTER PVC/PE/PVDC/ALUMINIO CON TAMIZ MOLECULAR EN BOLSA TRILAMINADA POR 10 CAPSULAS	20024899-2	14,93%	11	3833	50	$ 8,7	$ 173,5	$ 495,2	$ 3.813	$ 91	$ 1.822	$ 40.037	$ 33.188	$ 664.979	$ 14.613.437
Prednisolona																
PREDNISOLONA 5 MG TABLETAS	BLISTER PVC/ALUMINIO EN CAJA POR 252 TABLETAS 12 BLISTER POR 21 TABLETAS	20600-2	13,86%	14	5110	1260	$ 0,003	$ 0,268	$ 1,497	N.A.	$ 0	$ 4	$ 21	$ 17	$ 1.371	$ 7.652

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
PREDNISOLONA 5 MG TABLETAS	CAJA PLEGADIZA X 30 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	19953438-1	4,38%	14	5110	150	$ 0,149	$ 0,347	$ 0,500	N.A.	$ 2	$ 5	$ 7	$ 762	$ 1.775	$ 2.554
PREDNISOLONA TABLETAS X 5 MG	CAJA POR 30 TABLETAS EN BLISTER PVC TRANSPARENTE/ALUMINIO	20011084-1	79,88%	14	5110	150	$ 2,556	$ 3,344	$ 9,106	N.A.	$ 36	$ 47	$ 127	$ 13.062	$ 17.089	$ 46.534
PREDNISOLONA TABLETAS 5 MG	CAJA CARTON CARTULINA POR 250 TABLETAS EN BLISTER PVC TRANSPARENTE ALUMINIO POR 10 TABLETAS CADA UNO	19914128-4	1,63%	14	5110	1250	$ 0,057	$ 0,060	$ 0,127	N.A.	$ 1	$ 1	$ 2	$ 290	$ 308	$ 650
SCHERISOLONA TABLETAS DE 5 MG	CAJA X 30 TABLETAS 3 BLISTER PVC/ALU X 10 TABLETAS C/U	20004387-1	0,24%	14	5110	150	$ 0,112	$ 0,162	$ 0,167	N.A.	$ 2	$ 2	$ 2	$ 570	$ 826	$ 852

N.A.: No Aplica

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. SISMED (20). Cálculos de los autores

2.6.2. Procedimientos e insumos

Los procedimientos clínicos se valoraron teniendo en cuenta el manual tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) de 2001, que es una fuente representativa de los costos para el país, de acuerdo a la consulta realizada por la alianza CINETS a varias instituciones del país y a la indicaciones de la guía metodológica del IETS. El ajuste usado para los costos fue de 25%, 30% y 48% para el costo mínimo, promedio y máximo, respectivamente.

El manual del ISS presenta en términos monetarios algunos de los procedimientos más comunes y menos discrecionales por parte del especialista clínico, tales como la internación en el hospital o exámenes de laboratorio. Los procedimientos más complejos, el manual los presenta en UVR, así el costo total de cada procedimiento está determinado de acuerdo al número de UVR, cuya transformación a valores monetarios depende de los recursos asociados y la conversión sugerida en cada caso por el manual. Se tuvieron en cuenta los procedimientos asociados al manejo estándar de los pacientes trasplantados, el rechazo agudo, la pérdida del injerto, los efectos adversos severos y los efectos adversos crónicos. En general, para cada procedimiento, se tuvieron en cuenta los costos asociados a los servicios de los profesionales que intervienen (anestesiólogo, cirujano y ayudante quirúrgico) (artículo 59 del ISS 2001), los costos por el uso de la sala de cirugía (artículo 77) y los materiales de sutura o curación (artículo 85). Todos los costos de los procedimientos se presentan en la Tabla 3.

Se asume que en el primer año de tratamiento a los pacientes se les realizan cuatro ultrasonografías de hígado, dos biopsias hepáticas, y tienen en promedio 18 citas con especialista, esto en caso de no presentar rechazo agudo. A partir del segundo año solo será necesaria una ultrasonografía y 9 visitas anuales al especialista, esta práctica se asume durante los años subsecuentes. En caso de que el paciente presente rechazo en el primer año, se le realiza una aultrosonografía adicional y dos biopsias hepáticas al año, a partir del segundo año solo se le practican una biopsia y una ultrasonografía anuales.

Tabla 3. Costos unitarios de los procedimientos incorporados en el modelo

Procedimientos						
Intervención o procedimiento	**CUPS**	**Cantidad total**	**% de uso**	**Valor mínimo (ISS+25%)**	**Valor promedio (ISS+30%)**	**Valor promedio (ISS+48%)**
Ultrasonografía de hígado	881306	1	100%	$ 32.213	$ 33.501	$ 38.140
Biopsia hepática	-	1	100%	$ 114.425	$ 119.002	$ 135.479
Interconsulta por medicina especializada	890402	1	100%	$ 20.875	$ 21.710	$ 24.716

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. Cálculos de los autores

Tabla 4. Eventos adversos serios y crónicos, prevalencias y costos asociados a los 12 meses

Evento Adverso	Costo del tratamiento		Prevalencia		Costos ocurrencia eventos adversos				Tratamiento
					ETC		TC		
	MIN	MAX	ETC	TC	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	
EA serios									
Nefrotoxicidad aguda	$3.507.900	$4.153.354	5,31%	3,29%	$186.133	$220.382	$115.486	$136.736	En promedio 12 sesiones de diálisis en 4 semanas.
Dislipidemia	$60.850	$161.581	14,50%	5,94%	$8.823	$23.429	$3.613	$9.595	Pravastatina 20 mg/día por año, mientras persiste.
Cancer de piel	$119.952	$161.580		0,36%	$0	$0	$427	$575	5 fluorouracilo tópico externo 30 g . 4 entregas al año.
CMV	$55.800	$9.936.000	0,01%	6,58%	$5	$946	$3.674	$654.222	Valganciclovir 900 mg/día durante 3 meses.
Desordenes linfoproliferativos	$13.954.240	$21.007.704	0,00%	5,05%	$0	$0	$704.829	$1.061.099	Vincristina 1,4 mg/día por 30 días, dexametasona 40 mg/día por 30 días, doxorrubicina 50 mg/día por 30 días, metotrexato 20 mg/día por 52 días, mercaptopurina 75 mg/día por 365 días.
Leoucopenia, trombositopenia	$69.300	$82.051	11,84%	0,00%	$8.203	$9.712	$0	$0	Se suspende medicamento y se debe descartar infección con hemocultivo aerobio por método automático, radiografía de torax y serología.
Edema	$14.929	$154.089	17,55%	0,00%	$2.620	$27.044	$0	$0	Furosemida 40mg/día por año, mientras persiste.
Anemia	$248.288	$293.972	7,76%	0,00%	$19.255	$22.798	$0	$0	Hemograma, ácido fólico en suero y medición de absorción gastrointestinal de vitamina B12
Temblor	$250.500	$296.592	0,00%	11,93%	$0	$0	$29.895	$35.396	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
Estomatitis	$250.500	$296.592	5,45%	0,54%	$13.652	$16.164	$1.343	$1.590	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
Efusion pleural	$250.500	$296.592	3,11%	0,00%	$7.791	$9.224	$0	$0	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
Proteinuria	$250.500	$296.592	2,86%	0,00%	$7.157	$8.474	$0	$0	Interconsulta por medicina especializada una vez por mes durante 1 año.
TOTAL EA SERIO					$253.640	$338.174	$859.267	$1.899.213	

Evento Adverso	Costo del tratamiento		Prevalencia		Costos ocurrencia eventos adversos ETC		Costos ocurrencia eventos adversos TC		Tratamiento
	MIN	MAX	ETC	TC	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	
EA crónicos									
Hipertensión arterial	$1.353	$35.915	17,14%	15,51%	$232	$6.157	$210	$5.571	Enalapril 20 mg/día por año.
Diabetes mellitus	$3.402.272	$7.743.561	11,02%	8,60%	$374.760	$852.953	$292.595	$665.946	Insulina LD 20 UI/día por año.
TOTAL EA CRÓNICO					$374.992	$859.110	$292.805	$671.517	

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. SISMED 2014. Cálculos de los autores

El refinamiento de los costos fue llevado a cabo con la ayuda de expertos temáticos, con los cuales se validaron las dosis de los medicamentos, las frecuencias de uso de los procedimientos y los tratamientos clínicos y farmacológicos de los eventos adversos (ver tablas 4, 5 y 6). Para tal fin se utilizaron los diferentes métodos consignados en el Manual Metodológico de Participación y Deliberación.

Tabla 5. Eventos adversos serios y crónicos, prevalencias y costos asociados a los 24 meses

Evento Adverso	Prevalencia		Costos ocurrencia eventos adversos			
			ETC		TC	
	ETC	TC	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
EA serios						
Nefrotoxicidad aguda	21,22%	30,45%	$744.534	$881.528	$1.068.249	$1.264.807
Dislipidemia	26,94%	11,52%	$16.392	$43.528	$7.012	$18.618
Cancer de piel		7,00%	$0	$0	$8.392	$11.304
CMV	0,02%	5,35%	$11	$1.884	$2.985	$531.556
Desordenes linfoproliferativos	0,00%	7,48%	$0	$0	$1.043.777	$1.571.376
Leoucopenia, trombositopenia	0,82%	0,00%	$566	$670	$0	$0
Edema	22,45%	0,00%	$3.351	$34.591	$0	$0
Anemia	9,80%	0,00%	$24.322	$28.797	$0	$0
Temblor	0,00%	22,44%	$0	$0	$56.212	$66.555
Estomatitis	10,61%	0,00%	$26.584	$31.475	$0	$0
Efusion pleural	6,12%	0,00%	$15.337	$18.159	$0	$0
Proteinuria	3,67%	0,00%	$9.202	$10.895	$0	$0
TOTAL EA SERIO			$840.298	$1.051.527	$2.186.627	$3.464.217
EA crónicos						
Hipertensión arterial	31,35%	28,62%	$424	$11.258	$387	$10.277
Diabetes mellitus	20,82%	16,46%	$708.228	$1.611.925	$560.045	$1.274.660
TOTAL EA CRÓNICO			$708.652	$1.623.183	$560.432	$1.284.937

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. SISMED 2014. Cálculos de los autores

Tabla 6. Eventos adversos serios y crónicos, prevalencias y costos asociados a los 36 meses

Evento Adverso	Prevalencia		Costos ocurrencia eventos adversos			
			ETC		TC	
	ETC	TC	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
EA serios						
Nefrotoxicidad aguda	7,55%	14,40%	$264.747	$313.461	$505.138	$598.083
Dislipidemia	15,09%	6,40%	$9.185	$24.390	$1.192	$10.341
Cancer de piel	0,00%	1,07%	$0	$0	$120	$1.721
CMV	2,83%	1,60%	$1.579	$281.208	$8.505	$158.976
Desordenes linfoproliferativos	0,00%	14,40%	$0	$0	$226.278	$3.025.109

Evento Adverso	Prevalencia		Costos ocurrencia eventos adversos			
	ETC	TC	ETC		TC	
			Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Leoucopenia, trombositopenia	1,60%	0,00%	$1.109	$1.313	$0	$0
Edema	20,75%	0,00%	$3.098	$31.981	$0	$0
Anemia	10,38%	0,00%	$25.766	$30.507	$0	$0
Temblor	0,00%	31,70%	$0	$0	$21.098	$94.020
Estomatitis	8,49%	0,00%	$21.269	$25.182	$0	$0
Efusion pleural	6,60%	0,00%	$16.542	$19.586	$0	$0
Proteinuria	8,33%	0,00%	$20.864	$24.703	$0	$0
TOTAL EA SERIO			$364.160	$752.330	$762.331	$3.888.250
EA crónicos						
Hipertensión arterial	43,11%	39,69%	$583	$15.484	$537	$14.254
Diabetes mellitus	29,54%	23,65%	$1.004.997	$2.287.370	$804.467	$1.830.965
TOTAL EA CRÓNICO			$1.005.580	$2.302.854	$805.004	$1.845.219

Fuente: Manual tarifario ISS 2001. SISMED 2014. Cálculos de los autores

En la Tabla 7 se presentan los costos anuales de cada estadio del modelo de decisión adoptado. Se tomaron los costos asociados a cada esquema inmunosupresor, los efectos adversos serios, y los eventos adversos crónicos asociados a cada esquema. Adicionalmente, se costearon los estadios propios del trasplante como libre de rechazo, rechazo agudo y pérdida del injerto.

Tabla 7. Costo total de los estados del modelo

Alternativa	Estado de salud	Distribución utilizada	Costo total esperado de la distribución	Parámetros de la distribución		Fuente
				Mín	Máx	
Costos primer año						
ETC	Esquema con everolimus	Uniforme	$13.318.390	$8.155.655	$18.481.125	(20)
	Efectos adversos serios	Uniforme	$295.907	$253.640	$338.174	(20,21)
	Efectos adversos crónicos	Uniforme	$617.051	$374.992	$859.110	(20,21)
TC	Esquema con tacrolimus	Uniforme	$12.833.174	$10.994.670	$14.671.679	(20)
	Efectos adversos serios	Uniforme	$1.379.240	$859.267	$1.899.213	(20,21)
	Efectos adversos crónicos	Uniforme	$482.161	$292.805	$671.517	(20,21)
Común	Libre de rechazo	Uniforme	$800.927	$733.450	$868.405	(21)

Alternativa	Estado de salud	Distribución utilizada	Costo total esperado de la distribución	Parámetros de la distribución		Fuente
				Mín	Máx	
	Rechazo agudo	Uniforme	$832.172	$762.063	$902.282	(21)
Costos segundo año						
ETC	Esquema con everolimus	Uniforme	$10.551.955	$5.798.560	$15.305.350	(20)
	Efectos adversos serios	Uniforme	$945.913	$840.298	$1.051.527	(20,21)
	Efectos adversos crónicos	Uniforme	$1.165.918	$708.652	$1.623.183	(20,21)
TC	Esquema con tacrolimus	Uniforme	$7.678.022	$6.587.981	$8.768.062	(20)
	Efectos adversos serios	Uniforme	$2.825.422	$2.186.627	$3.464.217	(20,21)
	Efectos adversos crónicos	Uniforme	$922.685	$560.432	$1.284.937	(20,21)
Común	Libre de rechazo	Uniforme	$240.336	$220.088	$260.584	(21)
	Rechazo agudo	Uniforme	$296.901	$271.888	$321.915	(21)
Costos a partir del tercer año						
ETC	Esquema con everolimus	Uniforme	$10.551.955	$5.798.560	$15.305.350	(20)
	Efectos adversos serios	Uniforme	$298.031	$282.602	$313.461	(20,21)
	Efectos adversos crónicos	Uniforme	$1.654.217	$1.005.580	$2.302.854	(20,21)
TC	Esquema con tacrolimus	Uniforme	$7.678.022	$6.587.981	$8.768.062	(20)
	Efectos adversos serios	Uniforme	$680.207	$762.331	$598.083	(20,21)
	Efectos adversos crónicos	Uniforme	$1.325.111	$805.004	$1.845.219	(20,21)
Común	Libre de rechazo	Uniforme	$240.336	$220.088	$260.584	(21)
	Rechazo agudo	Uniforme	$296.901	$271.888	$321.915	(21)

2.7. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Al comparar los costos y la efectividad de dos tecnologías en salud, pueden surgir cuatro escenarios:

1) La tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que la nueva tecnología está "dominada"; 2) La nueva tecnología es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia "dominante"; 3) La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

En los dos últimos casos, se calculará la relación incremental de costo-efectividad (RICE), así:

$$Relación\ incremental\ de\ costo-efectividad: \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la nueva tecnología con respecto a su comparador y el denominador la efectividad incremental, que en este caso corresponde a años de vida ganados. Esta razón indicaría el costo adicional por cada año de vida ganado con la terapia de inmunosupresión con everolimus.

Para informar el proceso de toma de decisiones en salud, la RICE debe ser comparada con un umbral de costo-efectividad. Asumiendo que el sistema de salud cuenta con un presupuesto fijo, la relación incremental de costo-efectividad de una tecnología se compara con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la RICE<λ (22).

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. Por ejemplo, se ha sugerido que su valor puede inferirse de decisiones previas; sin embargo, esta posición supone que el valor del umbral usado en decisiones anteriores es consistente con los objetivos de la autoridad sanitaria y que el valor umbral no cambia con el tiempo. También se ha propuesto que el umbral puede obtenerse a partir del valor marginal que la sociedad otorga a las ganancias en salud, para lo cual se han sugerido diversas alternativas como la estimación directa de la disposición a pagar por ganancias en salud o el valor implícito en otras decisiones de política (11).

Sin embargo, algunos autores sugieren que es poco probable que en realidad se pueda establecer un umbral de forma tan precisa, tanto por cuestiones prácticas como teóricas, y señalan que las decisiones deben considerar otros factores en adición a la evidencia que proporciona el estudio económico, como las implicaciones de equidad (qué grupos reciben los beneficios y cuáles soportan los costos), así como el impacto en el presupuesto de financiar la nueva tecnología (20).

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 PIB per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como "costo-efectiva" en caso 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 (23).

Adicional a los resultados del caso base, se presentarán los análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. Para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizará un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo. Las distribuciones empleadas para representar los parámetros fueron presentadas en las secciones 2.5 y 2.6.

Dado que el umbral de costo efectividad es desconocido y que la estimación de los parámetros de interés está sujeta a incertidumbre, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentarán como curvas de aceptabilidad, la cual indica la probabilidad de que una intervención sea costo efectiva para distintos valores del umbral. Además de considerar la incertidumbre en la decisión, la curva de aceptabilidad tiene en cuenta la incertidumbre en la estimación, pues esta se construye a partir de la distribución conjunta de costos y efectividad.

Todas las estimaciones se realizaron en el software TreeAge Pro 2011 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA).

3. Resultados

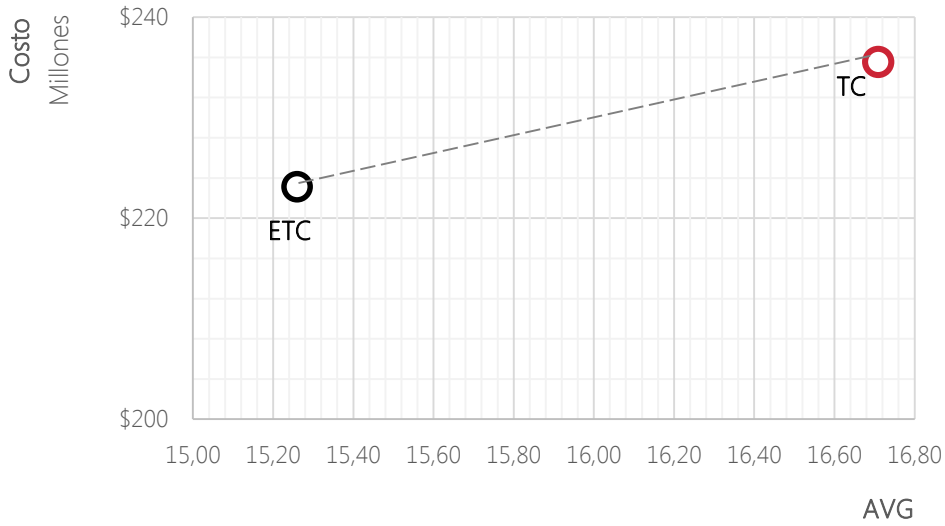
3.1. Resultados del caso base

Los resultados del caso base para la administración del esquema ETC como inmunosupresión de mantenimiento para pacientes receptores de trasplante hepático se presentan en la Tabla 8 y la Figura 2. De acuerdo a la información allí consignada, el uso del esquema con everolimus es una estrategia menos costosa pero menos efectiva, mientras que el esquema sin everolimus es más costoso pero más efectivo. La diferencia en años de vida ganados de pasar de la intervención al comparador es un aumento de un año y medio aproximadamente (1,45) a un costo adicional de $12.439.243.

Tabla 8. Resultados del caso base

Alternativas	Costo	Costo incremental	AVG	Incremental AVG	RICE
ETC	$223.104.766		15,26		
TC	$235.544.009	$12.439.243	16,71	1,45	$8.578.788

Figura 2. Análisis de costo-efectividad



3.2. Análisis de sensibilidad

Para el desarrollo del modelo analítico de decisiones se identificaron varias fuentes de incertidumbre, siendo las más importantes las relacionadas con las frecuencias de presentar determinados eventos adversos como consecuencia directa del uso de un determinado inmunosupresor, o la frecuencia de muerte ante rechazo. Otras variables también fueron consideradas como las variaciones en los costos de los medicamentos o en el número de años que compone el horizonte temporal.

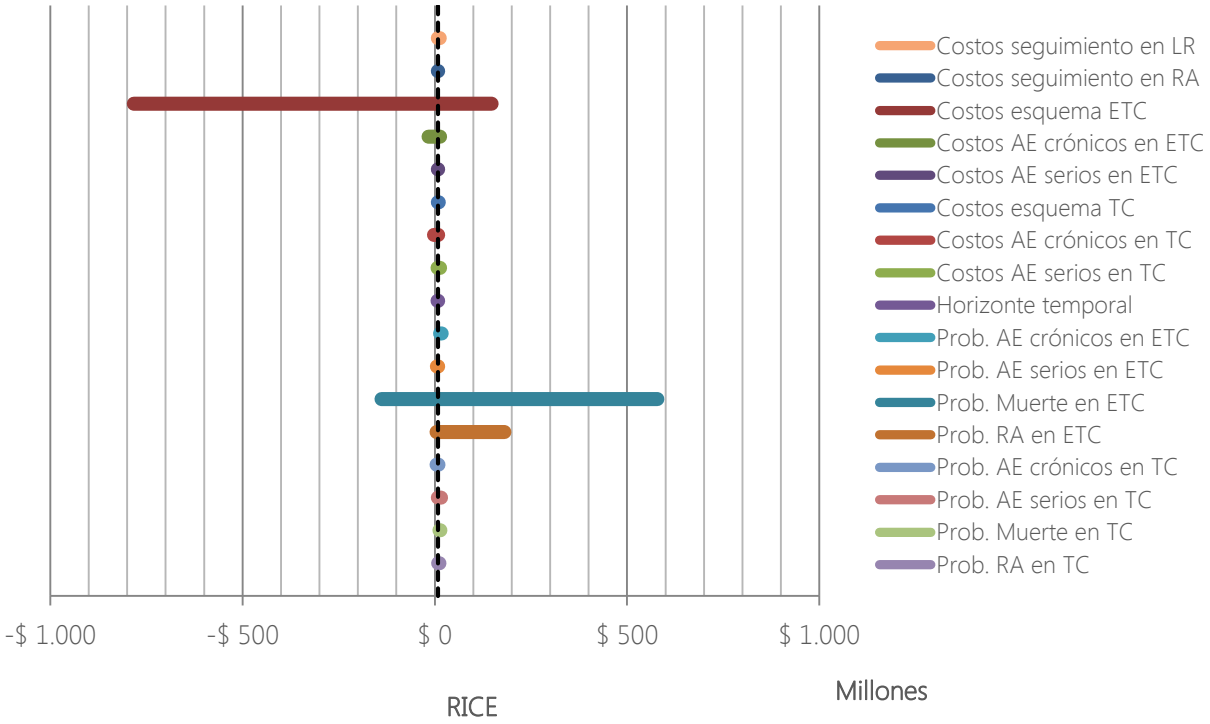
Los análisis de sensibilidad determinísticos se llevaron a cabo para evaluar el umbral en el cual cambia el resultado en la relación a la estrategia costo efectiva. Se consideraron variaciones en la tasa de descuento y en el horizonte temporal, de modo tal que se comprueba la relación: ante mayor tasa de descuento la diferencia en costos y efectividad se hace menor y ante un horizonte

menor de 1,29 años la estrategia TC es dominante debido a que la diferencia en términos de efectividad tiende a cero (0,01) y entre mayor sea el horizonte mayor es el valor de la RICE (ver Tabla 9).

Tabla 9. Sensibilidad de los resultados ante variaciones en la tasa de descuento y el horizonte temporal

Variable	Alternativas	Costo	Costo incremental	AVG	Incremental AVG	RICE
Tasa de descuento						
0,00%	ETC	$708.749.286		48,23		
	TC	$796.853.971	$88.104.685	56,35	8,12	$10.850.331
3,50%	ETC	$290.942.337		19,87		
	TC	$311.602.644	$20.660.307	22,09	2,22	$9.306.445
7,00%	ETC	$168.228.236		11,52		
	TC	$175.178.993	$6.950.757	12,45	0,93	$7.473.932
12,00%	ETC	$103.054.421		7,08		
	TC	$105.374.661	$2.320.240	7,50	0,42	$5.524.381
Horizonte temporal						
1	ETC	$13.126.560		0,91		
	TC	$13.079.848	-$46.712	0,92	0,01	Dominante
18,25	ETC	$145.503.204		9,99		
	TC	$148.189.129	$2.685.925	10,55	0,56	$4.796.295
35,5	ETC	$196.258.008		13,44		
	TC	$203.529.584	$7.271.576	14,46	1,02	$7.128.996
52,75	ETC	$215.538.464		14,74		
	TC	$226.056.592	$10.518.128	16,04	1,30	$8.090.868
70	ETC	$223.104.766		15,26		
	TC	$235.544.009	$12.439.243	16,71	1,45	$8.578.788

Figura 3. Análisis uniparámetrico



Los resultados de los análisis de sensibilidad de una vía para todos los parámetros del modelo se resumen la Figura 3, que pretende identificar los parámetros que podrían generar mayor variabilidad respecto al costo total de atención de la cohorte simulada. Se observa que las medidas asociadas a la estrategia ETC, probabilidad de muerte, costos del esquema de medicamentos y probabilidad de rechazo agudo, son las variables que parecen tener mayor efecto sobre la robustez del resultado; otra variable sensible, aunque en menor medida, es la que representa a los costos de los EA crónicos de este mismo esquema.

También se analizó la sensibilidad de los resultados ante cambios en los costos de los medicamentos que componen el esquema ETC, análisis a partir del cual se establece que la estrategia TC es dominante cuando el costo de todo el esquema es igual o superior a $6.705.975 aproximadamente. Se pudo establecer que la decisión cambia ante variaciones en la probabilidad de muerte con el esquema ETC, de forma tal que para valores mayores al 5%, la efectividad esperada y los costos esperados de la alternativa son significativamente menores en comparación con TC. La alternativa TC es dominante cuando los costos promedio de atención de los EA crónicos de la estrategia ETC son superiores a $452.702 en todo el horizonte temporal. Por su parte, las variaciones en los costos promedio de atención de los EA crónicos de la estrategia TC, acarrean un mayor costo esperado para esta estrategia (ver Tabla 10).

Tabla 10. Sensibilidad de las variables límite

Variable	Alternativas	Costo	Costo incremental	AVG	Incremental AVG	RICE
Costos del esquema ETC						
$0	ETC	$19.921.425		15,26		$148.705.230
	TC	$235.544.009	$215.622.584	16,71	1,45	
$21.091.959	ETC	$698.108.094		15,26		Dominante
	TC	$235.544.009	-$462.564.085	16,71	1,45	
$28.122.612	ETC	$1.376.294.763		15,26		Dominante
	TC	$235.544.009	-$1.140.750.754	16,71	1,45	
Probabilidad de muerte en ETC						
0%	ETC	$283.049.706		19,34		
	TC	$235.544.009	-$47.505.697	16,71	-2,63	$18.063.003
25%	ETC	$36.295.858		2,50		
	TC	$235.544.009	$199.248.151	16,71	14,21	$14.021.686
50%	ETC	$13.271.073		0,91		
	TC	$235.544.009	$222.272.936	16,71	15,80	$14.067.907
Costos EA crónicos con ETC						
$0	ETC	$215.703.497		15,26		
	TC	$235.544.009	$19.840.512	16,71	1,45	$13.683.112
$2.500.000	ETC	$325.270.651		15,26		
	TC	$235.544.009	-$89.726.642	16,71	1,45	Dominante
$5.000.000	ETC	$434.837.805		15,26		
	TC	$235.544.009	-$199.293.796	16,71	1,45	Dominante
Costos EA crónicos con TC						
$0	ETC	$223.104.766		15,26		
	TC	$229.185.954	$6.081.188	16,71	1,45	$4.193.923
$2.500.000	ETC	$223.104.766		15,26		
	TC	$358.027.738	$134.922.972	16,71	1,45	$93.050.326
$5.000.000	ETC	$223.104.766		15,26		
	TC	$486.869.521	$263.764.755	16,71	1,45	$181.906.728

Además, se modelaron escenarios en los cuales se modificó de forma aislada cada una de las probabilidades de presentar muerte en el caso de que un paciente presente rechazo agudo, para

ambas estrategias. Cuando se cambió la probabilidad asociada al esquema ETC, se obtuvo que tanto el costo como la efectividad esperada, disminuye; y ante variaciones en la probabilidad correspondiente a la estrategia TC, cuando este valor es igual o inferior al 22,21% la efectividad esperada es mayor (ver Tabla 11).

Tabla 11. Sensibilidad de los resultados ante las variaciones en las probabilidades de muerte en rechazo agudo en ambos esquemas.

Variable	Alternativas	Costo	Costo incremental	AVG	Incremental AVG	RICE
Probabilidad muerte en RA con ETC						
0,00%	ETC	$223.884.282		15,31		
	TC	$235.544.009	$11.659.727	16,71	1,40	$8.328.376
12,50%	ETC	$219.825.966		15,03		
	TC	$235.544.009	$15.718.043	16,71	1,68	$9.355.978
25,00%	ETC	$215.832.399		14,76		
	TC	$235.544.009	$19.711.610	16,71	1,95	$10.108.518
37,50%	ETC	$211.902.266		14,49		
	TC	$235.544.009	$23.641.743	16,71	2,22	$10.649.434
50,00%	ETC	$208.034.282		14,23		
	TC	$235.544.009	$27.509.727	16,71	2,48	$11.092.632
Probabilidad muerte en RA con TC						
0,00%	ETC	$223.104.766		15,26		
	TC	$237.119.016	$14.014.250	16,83	1,57	$8.926.274
12,50%	ETC	$223.104.766		15,26		
	TC	$224.310.647	$1.205.881	15,92	0,66	$1.827.092
25,00%	ETC	$223.104.766		15,26		
	TC	$212.271.361	-$10.833.405	15,07	-0,19	$57.017.921
37,50%	ETC	$223.104.766		15,26		
	TC	$200.940.907	-$22.163.859	14,26	-1,00	$22.163.859
50,00%	ETC	$223.104.766		15,26		
	TC	$190.264.463	-$32.840.303	13,51	-1,75	$18.765.887

Para dilucidar de forma explícita y precisa la incertidumbre conjunta alrededor de los costos y de la efectividad estimada, se emplearon 1000 simulaciones de Monte Carlo para emprender el análisis de sensibilidad probabilístico. Los resultados de las simulaciones se presentan en un gráfico de dispersión (Figura 4) y una curva de aceptabilidad (Figura 5).

En el primer caso, puede observarse que las nubes de puntos se sobreponen tanto en términos de efectividad como de costos, aunque en general la estrategia ETC muestra mayores costos en el continuo de puntos. En el segundo caso, se muestra la probabilidad de que una alternativa sea costo-efectiva para diferentes disponibilidades a pagar por unidad adicional de resultado en salud. La curva de aceptabilidad muestra, que si pudiera asumirse un umbral de disposición a pagar de hasta 3 veces el PIB per cápita por un año de vida ganado, el esquema ETC tiene una probabilidad de 23,6%% de ser costo-efectiva, mientras que la probabilidad de ser costo efectiva de la estrategia TC es de 76,4%%. Las curvas también muestran que ante una disposición a pagar más alta, la estrategia TC aumenta su probabilidad de ser costo efectiva; y ante umbrales bajos la probabilidad de ETC de ser costo efectiva se hace mayor.

Figura 4. Simulaciones de Montecarlo para las dos estrategias

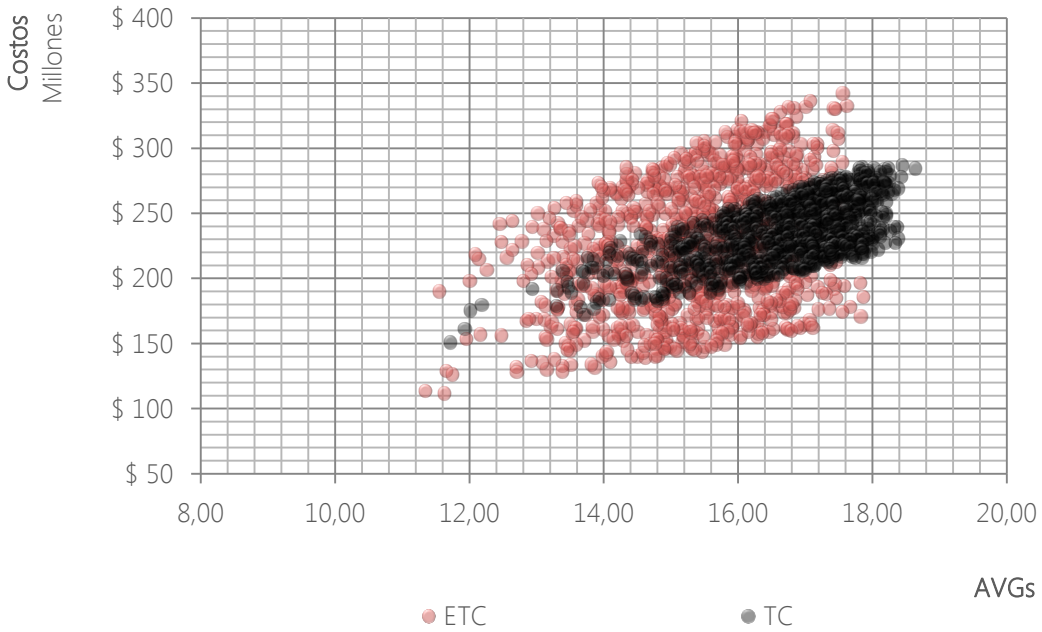
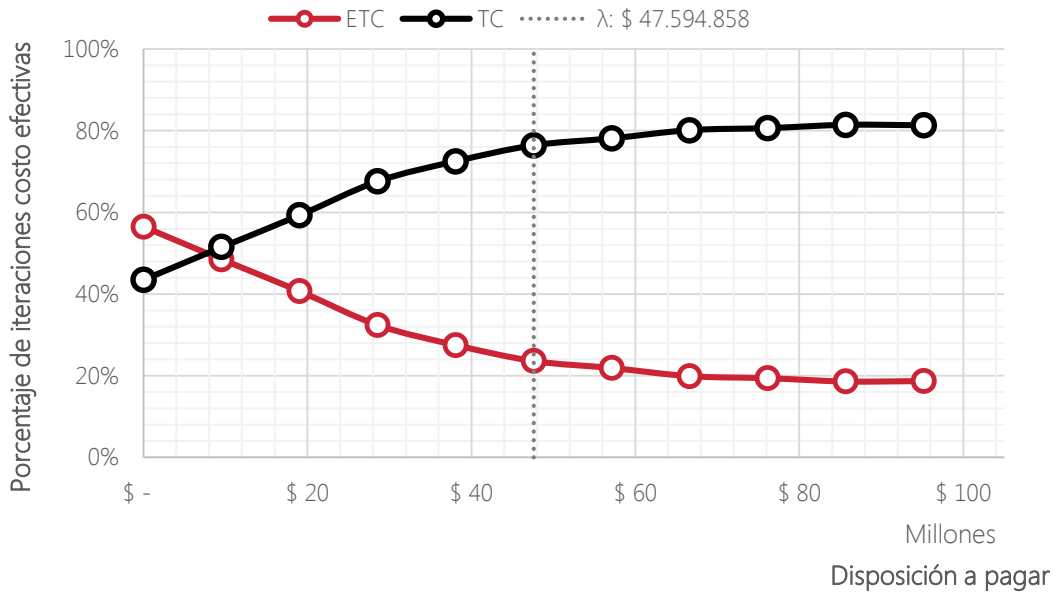


Figura 5. Curva de aceptabilidad.



4. Discusión y conclusiones

Durante las sesiones que conformaron el proceso de participación y deliberación llevado a cabo en el marco de este trabajo, los expertos clínicos consultados reportaron la incorporación de everolimus en los esquemas de inmunosupresión de mantenimiento sólo en situaciones particulares como en el caso de la terapia escalada en inmunosupresión en caso de rechazo con terapia estándar o ante eventos como vasculopatía del injerto, disfunción renal o neoplasias. Colombia no cuenta con una GPC que incluya la terapia de inmunosupresión post trasplante hepático, avalada por el MSPS; sin embargo, de acuerdo a guías internacionales en trasplante de hígado, son recomendables las combinaciones siguientes para la inmunosupresión de mantenimiento: corticosteroide + IC en dosis/niveles convencionales (1, 6), corticosteroide + IC dosis reducida + agente antiproliferativo en dosis reducida (1), corticosteroide + agente antiproliferativo (1), IC+ agente antiproliferativo (6), o ante presencia de rechazo, en el tratamiento de pacientes trasplantados portadores de carcinoma hepatocelular, así como en trasplantados que han desarrollado neoplasias de novo, se recomienda un esquema compuesto por IC+ everolimus + corticosteroide con retirada progresiva de los corticosteroides (6).

El esquema clasificado en la práctica asistencial actual como de primera línea, es el que incluye ciclosporina + ácido micofenólico + prednisolona, indicado para todos los pacientes trasplantados; como segunda línea, tacrolimus + prednisona + ácido micofenólico, mientras que un esquema de tercera línea incluiría everolimus junto con prednisona + ácido micofenólico.

Pese a lo anterior, el escenario del caso base de este estudio compara los esquemas de everolimus más tacrolimus (dosis reducida) y prednisolona frente a tacrolimus (dosis estándar) y prednisolona como terapia de inmunosupresión de mantenimiento para todos los pacientes receptores de trasplante de hígado y conforme a los parámetros de la estructura PICO del reporte de efectividad y seguridad (12) del cual se desprende esta evaluación. El modelo arroja que la estrategia con everolimus es menos efectiva pero menos costosa que su comparador. Este resultado no se mantiene para los escenarios que consideran: el costo del esquema ETC inferior o igual $6.705.975; la probabilidad de muerte en ETC igual o menor al 5%; los costos de los EA crónicos en la estrategia ETC inferiores en un valor de $452.702 en todo el horizonte temporal; los costos de los EA crónicos en la estrategia TC superiores a $1.260.000; y la probabilidad muerte en RA con TC superior a un 22,21%.

Estos resultados tienen varias limitaciones. La primera tiene que ver con la medida de efectividad empleada: ante la falta de información para la construcción de años de vida ajustados por calidad tal y como lo recomienda la guía metodológica, se emplearon los años de vida ganados, medida que no captura las posibles diferencias en la calidad de vida percibida por los pacientes, que en el contexto del trasplante pueden ser muy importantes, dado que el 100% de los pacientes de los estudios clínicos consultados (14-16), presentaron al menos un evento adverso asociado a los medicamentos inmunosupresores. La segunda está relacionada con las probabilidades incorporadas (presentar eventos de rechazo, pérdida del injerto, eventos adversos y muerte) por varias causas: primero, como los estudios reportan tasas que dan cuenta de la proporción de pacientes que presentó determinado evento por el periodo de seguimiento, dichas tasas fueron transformadas a probabilidades anuales asumiendo una determinada función de distribución y un determinado horizonte temporal; segundo, como los tiempos de seguimiento de los estudios clínicos fueron de máximo 36 meses, fue necesario incorporar supuestos sobre las probabilidades mencionadas, para el tiempo superior, teniendo en cuenta que el horizonte temporal del estudio consideró la esperanza de vida de un paciente trasplantado.

Con relación al caso específico de los eventos adversos asociados a cada esquema de medicamentos, y dado que el listado ascendía a más de 40 eventos adversos, para la modelación fueron incorporados aquellos clasificados durante el proceso de participación y deliberación como los más serios, o los más recurrentes para cada esquema, y se incorporaron al modelo las frecuencias promedio, y se asumió una distribución para la variable "presentar evento adverso"; esto constituye una limitación, pues se asume que todos los eventos adversos provienen de la misma distribución, cuando bien pueden constituir eventos con naturaleza independiente unos de otros. Otra limitación relacionada con esta variable radica en la imposibilidad de relacionar de forma directa la presencia de un evento adverso con la sobre vida del paciente trasplantado, en la medida en la cual se sabe que eventos adversos como la hipertensión, que persisten durante toda la vida, afectan la esperanza de vida; no se encontraron estudios que abordaran estas cuestiones. La búsqueda de literatura nacional e internacional tampoco logró identificar estudios que con la metodología de la evaluación económica, incluyeran entra sus alternativas de comparación algún medicamento para la inmunosupresión de mantenimiento en trasplante

hepático en inglés o español, de forma que se pudieran establecer comparaciones con los resultados de este reporte.

No se esperan sustanciales implicaciones de los resultados obtenidos por este estudio sobre la práctica clínica. Se encontró que la tecnología evaluada es menos efectiva y menos costosa que su comparador directo. Por su parte, el esquema comparador tal como se consideró y que resultó ser una estrategia más efectiva pero más costosa, no parece ser un esquema frecuentemente empleado en la práctica clínica local, de acuerdo a las consultas dirigidas a los expertos. Se pueden plantear nuevos estudios de costo efectividad que evalúen el esquema con everolimus como una alternativa de conversión ante la presencia de ciertos eventos adversos.

Referencias bibliográficas

1. Sociedad Chilena de trasplante. Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante. Capítulo IX - Trasplante Hepático. 2010. [citado 02/10/15]. Disponible en: http://www.sociedaddetrasplante.cl/utilidades/biblioteca/section/9-guias-clinicas-sociedad-chilena-de-trasplante.html
2. Olarte C, Otero L. Supervivencia en Pacientes con Trasplante Hepático realizado en la Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2013. Tesis de posgrado. [citado 10/10/15]. Disponible en: http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/10554/1015398846-2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Grupo Punta Cana de Coordinadores de Trasplantes. Cifras ingresadas: por país, por año para Colombia. [citado 25/09/15]. Disponible en: http://www.grupopuntacana.org/ver_menu.php
4. Instituto Nacional de Salud. Informe anual red de donación y trasplantes Colombia 2014. 2015. [citado 12/08/15]. Disponible en: http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/Informe%20final%20Red%20Donaci%C3%B3n%20y%20Trasplantes%202014%20v04.pdf
5. Council of europe european committee (partial agreement) on organ transplantation (CD-P-TO). International figures on organ, tissue & hematopoietic stem cell donation & transplantation activities. Year 2014. 2015 [citado 15/10/15]. Disponible en: https://www.edqm.eu/sites/default/files/newsletter_transplant_2015.pdf
6. Consejería de sanidad de la Junta de Castilla León. Guía Clínica de Seguimiento Integral al Paciente Trasplantado Hepático. 2015. [citado 17/10/15]. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/Guias%20SEN.pdf
7. University of Michigan Transplant Center. Liver Transplant Patient Care Guide. 2014 . [citado 17/10/15]. Disponible en:
8. Hospital Regional Universitario Carlos Haya Málaga. Trasplante Hepático. 2010. [Citado 27/10/15]. Disponible en: http://www.hospitalregionaldemalaga.es/LinkClick.aspx?fileticket=SpOjeczuy0c%3D&tabid=537
9. American Association for the Study of Liver Diseases and American Society of Transplantation. Long-Term Management of Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by AASLD and AST. 2012 [citado 17/10/15]. Disponible en: http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/managementadultltenhanced.pdf
10. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Informe del proceso participativo de la evaluación económica de everolimus para la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante de corazón, hígado y riñón en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2015.

11. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Manual para la elaboración de evaluaciones económicas. Bogotá D.C. IETS, 2014.
12. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C. 2014.
13. Agudelo Y, Vanegas E, Arias C, Gonzáles N, García P, Aristizabal A, et al. Evaluación de efectividad y seguridad de everolimus más ciclosporina y esteroides o everolimus más tacrolimus y esteroide comparado con ciclosporina más micofenolato y esteroides, tacrolimus más micofenolato y esteroides, sirolimus con micofenolato y esteroides, en pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón. Reporte N° 125. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
14. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, P et al. Everolimus With Reduced Tacrolimus Improves Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. Am J of Transplant 2012; 12: 3008–20.
15. Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, et al. Renal Function at Two Years in Liver Transplant Patients Receiving Everolimus: Results of a Randomized, Multicenter Study. Am J of Transplant 2013; 13: 1734–45.
16. Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, De Carlis L, Metselaar HJ, De Simone P, Duvoux C, Nevens F, Fung JJ, Dong G, Rauer B, Junge G. Transplantation. Three-year Outcomes in De Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus with Reduced Tacrolimus: Follow-Up Results From a Randomized, Multicenter Study. 2015 Jul; 99 (7): 1455-62.
17. Boudjemaa K, Camusb C, Salibac F, Calmusd Y, Salame´ E, Pageauxf E, et al. Reduced-Dose Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil vs. Standard-Dose Tacrolimus in Liver Transplantation: A Randomized Study Am J of Transplant 2011; 11: 965–976.
18. GRADE Working Group. Publications [acceso 5 de octubre de 2014¡5] Available from: http://www.gradeworkinggroup.org/publications/
19. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. Ann Surg. 2000; 232(4): 490–500.
20. Ministerio de la Protección Social. Sistema de información de precios de medicamentos – SISMED-. 2014
21. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Acuerdo No. 256 de 2001
22. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes 3rd edition. Oxford University Press; 2005
23. Banco de la República. PIB total y por habitante. Disponible en: http://www.banrep.gov.co/es/pib [acceso: 11 de diciembre de 2014]).

Anexos

Anexo 1. Información de tecnologías en salud.

Intervención	Comparadores	Inclusión POS	Indicación en registro sanitario	Control de	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
Everolimus		No	Si	No	En trasplante renal y cardíaco, la dosis recomendada es 0,75mg por vía oral al día; debe utilizarse en combinación con tacrolimus y corticosteroides En trasplante hepático se recomienda 1,0 mg dos veces al día; en este caso no debe iniciarse hasta 30 días de haber sido efectuado el trasplante; Debe ajustarse la dosis de acuerdo a la monitorización de parámetros farmacocinéticos (hasta alcanzar concentraciones entre (3 y 8 nanogramos/mL).	Debe ser empleada en centros habilitados para trasplante órganos y prescrito por especialistas. Requiere seguimiento farmacoterapéutico. Se deben hacer pruebas de niveles séricos del medicamento (3 a 8mg/mL). Deben hacerse pruebas de función renal (creatinina y BUN); función hepática; prueba de glicemia rápida en sangre; perfil lipidico; parámetros hematológicos para microangiopatia trombótica, PTI y síndrome hemolítico ureíco. Seguimiento a posibles infecciones oportunistas, complicaciones con la cicatrización. Hacer seguimiento a síntomas de infecciones oportunistas. Hacer seguimiento a reacciones anafilácticas.	Comunes Cardiovasculares: Hipertensión (En tumores 4-13% ; Trasplante de riñon 30% ; trasplante de higado 17%), Edema periférico (En tumores 13-39%; Trasplante de riñon 45%; trasplante de higado 18%) Dermatológicos: Acné (En tumores 10-22% ; En trasplante del 1% a menos del 10%), Eczema (En renal angiomiolipoma 10%), Rash (En tumores 5-59%) Endocrino/metabólicos: Dislipidemia (Trasplante renal 15%), Hipercolesterolemia (En tumores 66-85%; trasplante de riñon 17%), Hiperlipidemia (trasplante de riñon 21%; trasplante de higado 24%), Hipertrigliceridemia (En tumores 27-73%), Hipoalbuminemia (En cancer de seno 33%), Hipofosfatemia (En tumores 9-49%; Transplante de riñon 13%), Incrementos en los niveles de glucosa (En tumores 14-75%; Trasplante de riñon 12%) Gastrointestinales: Constipación (En tumores 10-14%; Trasplante de riñon 38%), Pérdida del apetito (En tumores 6-30% ; transplante del 1% a menos del 10%), Diarrea (En tumores 14-50%; Trasplante de riñon 19%; Trasplante de higado 19%), Nausea (En tumores 16-29%; Trasplante de riñon 29%; Trasplante de higado 14%), Estomatitis (En tumores 44-78%; Trasplante de riñon 8%), Vómitos (En tumores 15-29%; Trasplante de riñon 15%). Hematológicos: Anemia (En tumores 41-86%; Trasplante de riñon 26%), Disminución en recuento de linfocios (En tumores 20-54%), Trombocitopenia (En tumores 19-54%; transplantes hasta el 10%). Incremento en el tiempo parcial de la tromboplastina (subependymal giant cell astrocytoma 72%) Hepáticos: Elevanción de la fosfatasa alcalina (En tumores 32-74%; En transplantes del 1% hasta menos del 10%), Elevación de los niveles de ALT/SGPT (En tumores 18-51%), Elevación de los niveles de AST/SGOT (En tumores 23-69%) Immunológicos: Deterioro de la cicatricación de heridas (Trasplante de riñon 35% Trasplante de higado 11%) Neurológicos: Astenia (En tumores 13-33%) Oticos: Otitis media (renal angiomyolipoma, 6%) Psiquiatricos: Desordenes mentales (subependymal giant cell astrocytoma, 21%) Renales: Elevación en los niveles sericos de creatinina (En tumores 19-50%; Trasplante de riñon 18%), Infecciones en el tracto urinario (En tumores 5-16%; En trasplante de riñon 22%) Sistema reproductivo: Amenorrea (renal angiomyolipoma, 15%), Períodos irregulares (En tumores 10-11%), Menorragia (renal angiomyolipoma 10%) Respiratorios: Tos (En tumores 20-30%; Trasplante renal 7%), Disnea (En tumores 20-24%), Sinusitis (En tumores 3-6%), Infecciones vias respirtorias altas (En tumores 11-31%; Trasplante de riñon 16%) Otros: Fatiga (tumores 14-45%; Trasplante renal 9%), fiebre (En tumores 15-31%; Trasplante renal 19%; Trasplante de higado 13%) Serios Cardiovascular: Derrame del pericárdio (Transplantes menos del 1%)

							Hematologic: Anemia (En tumores 6.6-15%), Desceso en el recuento de linfocitos (En tumores 1-16%), Hemorragia (Carcinoma de células renales 3%), Leucopenia (En tumores 37-58%; trasplante de riñon 3%; Trasplante de higado 12%), Pancitopenia (trasplante del 1% hastea menos del 10%), Trombosis, Microangiopatia trombótica (Trasplante menos del 1%), Purpura Trombocitopenia (Trasplantes menos del 1%), Tromboembolismo venoso (trasplante 1% hasta menos del 10%) Immunológicos: Infeciones (En tumores 37-50%; Trasplante de riñon 62%; Trasplante de higado 50%) Neurológicos: Convulsiones (Angiomiolipoma renal 5%) Renal: síndrome urémico hemolítico (Trasplante menos del 1%), Falla renal (Carcinoma de celulas renales 3%), Trombosis en la arteria renal (En trasplante del 1% a menos del 10%) Respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial (menos del 1%), Neumonia no infecciosa (hasta el 19%), Derrame pleural (En tumores 7%), Neumonia (Carcinoma de células renales 6%), Embolismo pulmonar (PNET 2.5%; trasplante del 1% a menos del 10%) Otros: Angioedema (Transplante hasta el 6.8%), Sepsis (En tumores menos del 1%; trasplantes del 1% a menos del 10%)
Ciclosporina	Ciclosporina	Si	Si	Si	Como profilaxis del rechazo de trasplante cardíaco combinado con corticoide: dosis de inicio 15 mg/kg por via oral ó 5 a 6 mg/kg IV en dosis única 4 a12 h antes del trasplante; continuar una vez al día por 1 a 2 semanas.Como profilaxis del rechazo de trasplante cardíaco, hepático y renal combinado con corticoide: dosis de mantenimiento disminuir el 5% cada semana hasta alcanzar 5 ta 10 mg/kg/día ´por vía oral y continuar de acuerdo a la respuesta, concentraciones séricas, respuesta clínica y tolerabilidad.Como profilaxis del rechazo de trasplante de hígado combinado con corticoide: dosis de inicio 15 mg/kg por via oral ó 5 a 6 mg/kg IV en dosis única 4 a12 h antes del trasplante; continuar una vez al día por 1 a 2 semanas.Requiere coadyudancia de terapia corticosteroide.	Debe ser empleada en centros habilitados para trasplante órganos y prescrito por especialistas.Requiere seguimiento farmacoterapéutico.Se deben hacer pruebas de niveles séricos del medicamento, especialmente en trasplante de hígado.Deben hacerse pruebas de función renal (creatinina y BUN); función hepática.Hacer seguimiento a síntomas de infecciones oportunistas.Hacer seguimiento a reacciones anafilácticas.	Comunes Cardiovasculares: hipertension: 13%-53%. Comunes Dermatologicos: hirsutismo: 21%-45%. Comunes Gastrointestinales: hiperplasia gingival inducida por medicamentos: 4%-16%. Comunes Neurologicos: dolor de cabeza: 2%-15%, tremor: 12%-55%. Comunes Oftalmicos: sensacion de quemadura en el ojo: 17% (unicamente cuando se adminstra oftalmicamente). Serios Endocrinos y Metabolicos: hiperkalemia, hipomagnesemia. Serios Hepatico: hepatotoxicidad: 7% o menos. Serios Inmunologicos: infecciones por Polyomavirus. Serios Neurologicos: encefalopatia, leucoencefalopatia multifocal progresiva, convulsiones: 1%-5%. Serios Renales: sindrome hemolitico uremico, neurotoxicidad: 25%-38%. Otros serios: enfermedades infecciosas.

Prednisolona	Prednisolona	Si	No de forma específica	No	Renal: 125 a 500mg (0,5mg/kg/día). Se debe valorar la eliminación progresiva con dosis de 10mg al tercer mes y 5mg al quinto mes. Posible suspensión al año en el 75% http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/trasplante/trasplante-renal.pdf Cardíaco: 0,5mg dia, 48 horas posterior al trasplante. El día 2: 1mg/kg/día, el día 3: 0,8mg/kg/día, el dia 4: 0,6mg/kg/día, el día 5: 0,5mg/kg/día, el día 6: 0,3mg/kg/dia, el 7 y subsecuentes 0,2mg/kg/día, equivalentes a una dosis entre 5 y 10mg dos veces al dia. Hepático: 5-10mg diarios	Deben ser administrados junto a otros inmunosupresores.	Comunes Cardiovasculares: Retención de líquidos en el cuerpo, Hipertensión Dermatologicos: Acné, Equimosis, Sobreinfecciónes Endocrino/metabólico: disminución del crecimiento, Hiperglicema, anormalidad en pérfil lípidico Gastrointestinales: Sobreinfecciónes gastrointestinal Musculo-esqueléticas: Debilidad muscular, Osteoporosis Neurológicos: Dolor de cabeza Oftalmicas: Cataratas, Glaucoma, Elevación de la presión intraocular Psiquiatricos: Euforía, Desordenes psicoticos. Serios Cardiovasculares: Falla cardíaca congestiva Dermatológicos: Sarcoma de Kaposi's Endocrino/metabólico: Diabetes mellitus con coma hiperosmolar, Cetoacidosis diabética, Enfermedad de Cushing's Iatrogénica, Hipocortisolismo secundario. Gastrointestinal: Perforación gastrointestinal, Pancreatitis Musculo-esquelético: Induce a miopatia Neurologicos: Pseudotumor cerebral, Convulsiones Respiratorios: Tuberculosis pulmonar
	Tacrolimus	Si	Si	Si	Rechazo del trasplante cardíaco; Profilaxis: inicial, 0,01 mg / kg / día IV como una infusión continua; espere por lo menos 6 horas después del trasplante para iniciar el tratamiento; cambiar a la terapia oral tan pronto como sea tolerado Rechazo del trasplante cardíaco; Profilaxis: inicial, 0,075 mg / kg / día por vía oral en 2 dosis divididas (dados cada 12 horas); espere por lo menos 6 horas después del trasplante para iniciar la terapia y por lo menos de 8 a 12 horas para el cambio a vía oral; ajustar la dosis según la respuesta clínica, los niveles séricos, y la tolerabilidadRechazo del trasplante de hígado; Profilaxis: inicial, 0,03 - 0,05 mg / kg / día IV como una infusión continua; espere por lo menos 6 horas después del trasplante para iniciar el tratamiento; cambiar a la terapia oral tan pronto como sea toleradoRechazo del trasplante de hígado; Profilaxis: inicial, de 0,1 - 0,15 mg / kg / día por vía oral en 2 dosis divididas (dados cada 12 horas); espere por lo menos 6 horas después del trasplante de iniciar la terapia y, por lo menos 8 a 12 horas para iniciar vía oral, ajustar la dosis según la respuesta clínica, los niveles séricos, y la tolerabilidadRechazo del trasplante renal; Profilaxis: (con inducción de basiliximab) inicial, 0,15 mg / kg / día por vía oral una vez al día en la mañana, administrar antes o dentro de las 48 horas de la finalización del trasplante; dosis se puede retrasar hasta que la función renal se ha recuperado; se valora	Terapia con corticosteroides suprarrenales adyuvante en Profilaxis Trasplante cardíaco y de hígado. Uso concomitante de micofenolato mofetilo y corticosteroides en trasplante renal	ComunesCardiovasculares: edema periférico 6% - 36%Dermatológicos: alopecia hasta 28,9%; eritema persistente de la piel 20% - 58%; prurito 15% - 36%; erupción 10% - 24%Gastrointestinales: estreñimiento 14 % - 40%; diarrea 14% - 72%; náuseas 13 % - 46%; vómitos 13% - 29%Hematológicos: Anemia 5% - 65%; leucocitosis (8% - 32%), trombocitopenia 14% - 24%Neurológicos: Cefalea Adultos, 9% - 64% y pediatría, 5% - 9%; insomnio 9% - 64%; parestesia 17% - 40 %; Temblor 15% - 56%SERIOSCardiovasculares: Fibrilación auricular <15%; paro cardíaco <15%, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión 4% - 89%; infarto de miocardio < 15%; intervalo QT prolongadoEndocrino metabólicos: Diabetes mellitus Post-transplante 10% - 37%, hiperpotasemia 13% - 45%; hipomagnesemia 3% - 48%Gastrointestinales: Perforación gastrointestinal 3% - 15%Hematológicos: aplasia de células rojasHepáticos: hepatitis, hepatotoxicidadInmunológicas: anafilaxia, enfermedad infecciosa, trastorno linfoproliferativo, linfoma maligno, infección oportunistaNeurológicos: síndrome de encefalopatía posterior reversible, incautaciónRenales: Insuficiencia renal aguda, síndrome urémico hemolítico, nefrotoxicidad 36% - 59%Respiratorios: síndrome de dificultad respiratoria aguda < 15%

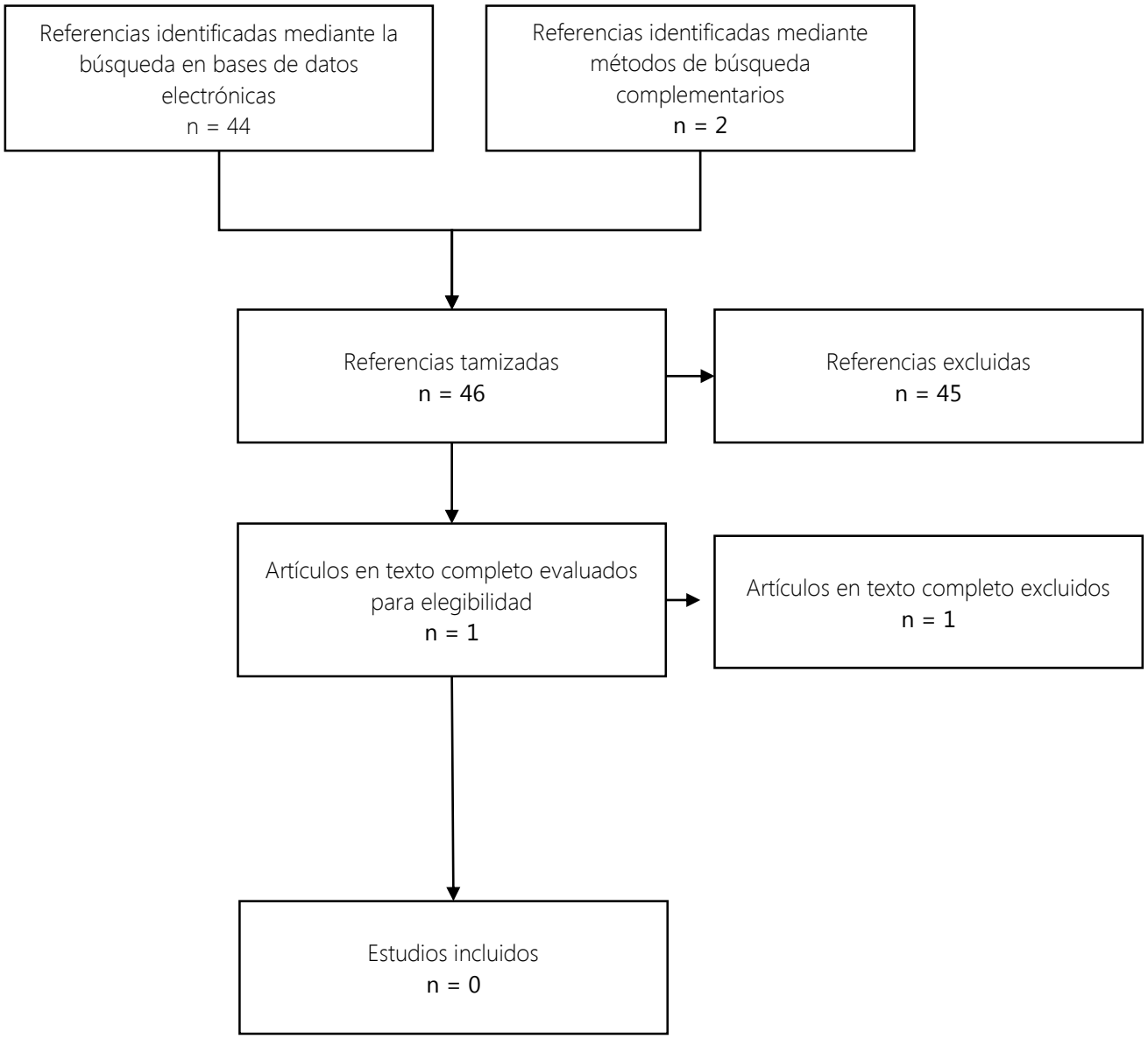
	basándose en la respuesta clínica y la tolerabilidad de dosis para apuntar a los niveles en sangre de 5 - 17 nanogramos / ml (ng / ml) en los días 1 a 60, y de 4 - 12 ng / ml durante 3 a 12 meses.Rechazo del trasplante renal; Profilaxis: (sin inducción) dosis preoperatoria, 0,1 mg / kg / día por vía oral una vez, administrar dentro de las 12 horas antes de la reperfusión; dosificación postoperatoria, 0,2 mg / kg / día por vía oral una vez al día por la mañana; administrar la primera dosis postoperatoria no inferior a 4 horas después de la dosis preoperatoria y dentro de las 12 horas después de la reperfusión; se valora con base a la respuesta clínica y la tolerabilidad de dosis para apuntar los niveles en sangre total de 6 - 20 nanogramos / ml (ng / ml) en los días 1 a 60, y de 6 - 14 ng / ml durante los meses de 3 a 12Rechazo del trasplante renal; Profilaxis: inicial, 0,03 - 0,05 mg / kg / día IV como una infusión continua; espere por lo menos 6 horas después del trasplante de iniciar la terapia y, si la conversión de IV a oral, esperar al menos 8 a 12 horas después de suspender la infusión IV; cambiar a la terapia oral tan pronto como sea tolerado		

Anexo 2. Búsqueda de literatura económica.

Apéndice 1. Búsqueda de literatura en las base de datos del CRD

Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	NHS, EED
Plataforma	CRD
Fecha de búsqueda	25/09/2015
Rango de fecha de búsqueda	2005 - 2015
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Estrategia de búsqueda	1 ((MeSH DESCRIPTOR Organ Transplantation EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Kidney Transplantation EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Immunosuppression EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Graft Rejection EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Transplantation EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Transplantation Tolerance EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Transplantation Immunology EXPLODE ALL TREES)) 2 (transplant* OR reject* OR renal transplantation OR acute rejection OR Organ NEAR3 transplantation) 3 ((MeSH DESCRIPTOR Cyclosporine EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Tacrolimus EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Sirolimus EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Mycophenolic Acid EXPLODE ALL TREES)) 4 (everolimus or cyclosporine or tacrolimus or sirolimus or mycophenolate or mycophenolate mofetil or rapamycin analog or mycophenolic acid) 5 (Gengraf or Neoral or Sandimmune or Protopic or Prograf or Advagraf or CellCept or Myforti or Zortress or Certican or Afinitor or Rapamune or Rapamicyn) 6 (((*)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015) 7 #1 OR #2 8 #3 OR #4 OR #5 9 #6 AND #7 AND #8
Referencias identificadas	44
Referencias sin duplicados	44

Apéndice 2. Flujograma de los resultados de la búsqueda de literatura



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.

contacto@iets.org.co

www.iets.org.co

ietscolombia

ietscolombia.blogspot.com

@ietscolombia