



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 027-DETS-IETSI-2026  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE INMUNOGLOBULINA DE CONEJO  
ANTITIMOCITOS HUMANOS EN PACIENTES ADULTOS  
RECEPTORES DE TRASPLANTE O RETRASPLANTE HEPÁTICO  
CON RIESGO DE O CON INJURIA RENAL QUE REQUIEREN  
PREVENCIÓN DE RECHAZO AGUDO DE TRASPLANTE DURANTE  
LA FASE DE INDUCCIÓN O FASE INICIAL DE INMUNOSUPRESIÓN**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -  
IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

*Junio, 2026*



## **EQUIPO REDACTOR**

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

## **CONSULTORES CLÍNICOS**

- Bertha Eliana Cárdenas Ramírez, médica especialista en Gastroenterología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud.
- Ysela Ysabela Picón Pérez, médica especialista en Gastroenterología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor y los consultores clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud–EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos en pacientes adultos receptores de trasplante o retrasplante hepático con riesgo de o con injuria renal que requieren prevención de rechazo agudo de trasplante durante la fase de inducción o fase inicial de inmunosupresión. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

## RESUMEN EJECUTIVO

### I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se elaboró el presente dictamen, cuyo objetivo es evaluar la la eficacia y seguridad de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos en pacientes adultos receptores de trasplante o retrasplante hepático que con riesgo de o con injuria renal que requieren prevención del rechazo agudo durante la fase de inducción o la fase inicial de inmunosupresión.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud 2016), la Dra. Bertha Eliana Cárdenas Ramírez y la Dra. Ysela Ysabel Picón Pérez, médicas especialistas en gastroenterología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen enviaron al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos (timoglobulina), no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según las especialistas, actualmente no cuentan con una alternativa terapéutica farmacológica para estos casos. Por tal motivo, timoglobulina (TMG) ofrecería una alternativa terapéutica en pacientes adultos receptores de trasplante o retrasplante hepático con riesgo de o con injuria renal que requieren prevención de rechazo agudo durante la fase de inducción o fase inicial de inmunosupresión.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de precisar los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Bertha Eliana Cárdenas Ramírez y la Dra. Ysela Ysabela Picón Pérez, médicas especialistas en gastroenterología de la Red Prestacional Almenara, y el equipo técnico del IETSI. Como resultado de esta reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

**Tabla 1.** Pregunta PICO validada con el especialista

<b>Población</b>	Pacientes adultos receptores de trasplante o retrasplante hepático con riesgo de* o con injuria renal** que requieren prevención de rechazo agudo de trasplante durante la fase de inducción o fase inicial de inmunosupresión.
<b>Intervención</b>	Metilprednisolona + inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos***
<b>Comparador</b>	Metilprednisolona + tacrolimus monoterapia Metilprednisolona + tacrolimus en combinación (Ácido micofenólico)

<b>Outcome</b>	Eficacia Progresión de injuria renal**** Rechazo agudo***** Supervivencia Eventos adversos Calidad de vida
----------------	---

\*Presencia de síndrome hepato-renal, diabetes mellitus, pérdida de sangre importante durante el intraoperatorio, síndrome pos-reperusión, injuria renal aguda previa al trasplante (Bajjoka et al., 2008).

\*\*De acuerdo con la guía de KDIGO se define Injuria renal aguda como: Aumento de la creatinina sérica en  $\geq 0,3$  mg/dl en 48 horas, o aumento de la creatinina sérica a  $\geq 1,5$  veces el valor inicial, que se sabe o se presume que ocurrió en los siete días anteriores, o volumen de orina  $< 0,5$  ml/kg/hora durante seis horas (KDIGO 2012). Enfermedad renal crónica: TFG  $< 60$  % (KDIGO, 2024).

\*\*\*Dosis indicada en inmunosupresión en trasplante: 1 a 1,5 mg/kg/día durante 2 a 9 días desde el trasplante hepático (Ficha técnica DIGEMID).

\*\*\*\*Incidencia de enfermedad renal crónica a los 12 meses.

\*\*\*\*\*Definido por histología que muestre inflamación portal, inflamación o daño de las vías biliares e inflamación endotelial venosa (Choudhary et al., 2017).

## II. ASPECTOS GENERALES

El trasplante de hígado (TH) es el tratamiento de elección para pacientes con falla hepática aguda y crónica de cualquier etiología, enfermedad hepática terminal, hepatitis fulminante y neoplasias primarias de hígado (European Association for the Study of the Liver 2024). De acuerdo con una cohorte europea realizada entre 1988-2020, las enfermedades primarias que llevaron al TH fueron: cirrosis (54,4 %), cáncer (18 %), enfermedades colestásicas (10,1 %), insuficiencia hepática aguda (7,3 %), enfermedades metabólicas (5,9 %) y otras enfermedades (4,4 %) (IETS, 2021).

En el 2015 se reportó que en países de Asia, Europa y América del Norte se realizaban anualmente más de 15 000 trasplantes de hígado; y en América Latina más de 2 500 (European Association for the Study of the Liver, 2016; Salvalaggio et al., 2014). En el Perú, el primer TH ortotópico exitoso se realizó en el año 2000 (Chaman Ortiz et al. 2010).

En los receptores de TH, el objetivo principal de la terapia inmunosupresora es inhibir o atenuar la respuesta inmunitaria responsable del rechazo del órgano trasplantado, además de minimizar el riesgo de recurrencia de la enfermedad hepática y las complicaciones relacionadas con la inmunosupresión. Entre los agentes inmunosupresores utilizados se encuentran los corticoesteroides, los inhibidores de la calcineurina (como tacrolimus), los agentes antimetabolitos (como micofenolato) y los inhibidores de la diana mecánica de la rapamicina (mTOR), entre otros. Esta terapia se inicia en el momento del trasplante y se continúa a largo plazo como terapia de mantenimiento (Millson et al., 2020).

Las complicaciones asociadas a la inmunosupresión incluyen un mayor riesgo de infecciones, las cuales constituyen una de las principales causas de mortalidad durante los primeros tres meses posteriores al trasplante. Entre estas se encuentran las

infecciones bacterianas (enterobacterias), fúngicas (cándida spp.) y virales, como las causadas por citomegalovirus (van Delden et al., 2020). Otras complicaciones incluyen las neurológicas, cuya frecuencia se ha reportado entre el 16 % y el 80 %. Estas pueden estar relacionadas con la neurotoxicidad inducida por inmunosupresores, como ciclosporina y tacrolimus, así como con daño vascular, infecciones, encefalopatía, convulsiones y alteraciones metabólicas (Vizzini et al., 2011). Asimismo, se ha descrito la aparición de síndrome metabólico, caracterizado por la combinación de hipertensión arterial, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, obesidad y riesgo cardiovascular (Azhie et al., 2021). Otras complicaciones incluyen las manifestaciones dermatológicas, la hiperuricemia y la enfermedad renal aguda o crónica (Chaman Ortiz et al., 2010).

La insuficiencia renal se presenta entre el 12 % y el 67 % de los receptores de TH y se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad (Bajjoka et al., 2008). En pacientes con enfermedad hepática crónica, la prevalencia reportada de enfermedad renal crónica (ERC)<sup>1</sup> varía entre el 22 % y el 32 % (Wong et al., 2019). Asimismo, un estudio realizado por la Organ Procurement & Transplantation Network en pacientes con cirrosis candidatos para TH reportó una prevalencia de ERC del 17,2 %. Además, en un total de 78 640 pacientes incluidos en la lista de espera para un TH, hallaron que, la ERC en el momento del trasplante se asoció con un incremento del 16 % en el riesgo de mortalidad posterior al TH (HR: 1,16; IC 95 %: 1,10 a 1,22) (Cullaro et al., 2020). Por otro lado, la injuria renal aguda (IRA), se ha descrito que se presenta en el 20 % al 30 % de los pacientes hospitalizados con cirrosis y con una probabilidad de mortalidad a los tres meses que va entre el 28 % y el 47 % (Morelli et al., 2021).

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad renal crónica posterior al TH incluyen la presencia de enfermedad renal preexistente, síndrome hepatorenal, DM, pérdida sanguínea importante intraoperatoria, una menor tasa de filtración glomerular (TFG) previa al trasplante, sexo femenino, hepatitis C y el uso de inhibidores de la calcineurina (Paramesh et al., 2004). La disfunción renal en un paciente postrasplantado hepático determina un peor pronóstico. Asimismo, se ha reportado que hasta el 30 % de los pacientes con cirrosis en lista de espera para trasplante presentan algún grado de disfunción renal (Dopazo et al., 2018). La lesión renal tiene una etiología multifactorial, en la que los factores de riesgo previamente mencionados contribuyen a su desarrollo. El uso de inhibidores de calcineurina (ICN) causan lesión renal aguda por vasoconstricción renal y mejoran con la reducción de la dosis, pero puede progresar a fibrosis intersticial crónica irreversible y producir enfermedad renal crónica (Ojo et al., 2003; Corman et al., 2006). La incidencia de disfunción renal moderada a grave inducida por ICN a los 10 años puede variar entre el 18 % al 50 % (Nair et al., 2022).

---

<sup>1</sup> Según la guía de KDIGO la ERC se define como alteraciones de la estructura renal (anomalías urinarias y electrolíticas, signos histológicos y ecográficos de daño renal) o de la función renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) durante al menos 3 meses.

Ante el riesgo de IRA posterior al trasplante o deterioro de una enfermedad renal preexistente que podrían desencadenar una ERC, una estrategia consiste en el retraso del inicio de ICN. En pacientes con la función renal deteriorada, esta suele recuperarse parcial o completamente después del trasplante. Por ello, en esta población sería ideal que la función renal se normalice antes de la introducción de ICN como parte de la terapia de inmunosupresión. El retraso del inicio de ICN podría asociarse al riesgo de un rechazo agudo por lo que este retraso debe acompañarse de una terapia de inducción con terapias como el receptor interleukina-2 o el uso de TMG (Eason et al., 2001; Tchervenkov et al., 2004; Tector et al., 2004; Soliman et al., 2007; Yoo et al., 2015). La TMG pertenece al grupo farmacoterapéutico de agentes inmunosupresores selectivos que actúa sobre los linfocitos T. La TMG reconoce la mayoría de las moléculas involucradas en la cascada de activación de linfocitos T durante el rechazo de un trasplante, tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR y HLA clase I. Los linfocitos T se eliminan de la circulación mediante la lisis dependiente del complemento y también mediante un mecanismo de opsonización Fc-dependiente (DIGEMID, 2024).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) (FDA, 2026) aprobó la comercialización de Thymoglobulin® en 1998 para la profilaxis y tratamiento del rechazo agudo en pacientes que reciben trasplante de riñón. En el Perú, la inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Timoglobulina® con la indicación de prevención y tratamiento de rechazo en trasplante. La dosis sugerida en su ficha técnica es de 1 a 1,5 mg/Kg/día durante 2 a 9 días desde el trasplante. Por otra parte, su uso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a las proteínas de conejo o a cualquiera de sus excipientes, así como en aquellos con infecciones agudas o crónicas que contraindiquen la administración de inmunosupresión adicional. Las reacciones adversas muy frecuentes descritas en la ficha técnica de DIGEMID incluyen linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, fiebre, e infecciones. Las reacciones frecuentes incluyen diarrea, disfagia, náuseas, vómitos, escalofríos, elevación de transaminasas, enfermedad del suero, síndrome de liberación de citoquinas, reacción anafiláctica, sepsis, mialgia, tumor maligno, disnea, prurito, erupciones cutáneas, e hipotensión. (DIGEMID, 2024).

Los detalles de los registros sanitarios identificados se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Registro sanitario de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro Sanitario	Forma farmacéutica	Titular	Presentación	Vigencia
Timoglobulina	BE01134	Polvo para solución para perfusión 25 mg	SANOFI-AVENTIS DEL PERU S.A	Caja de cartón con 1 vial de vidrio tipo I incoloro con tapón de clorobutilo color gris y sello de seguridad de aluminio con tapa flip off de polipropileno conteniendo 25 mg de polvo.	23/12/2029

Registro sanitario encontrado en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 13 de marzo de 2026).

Según la información del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos y lo registrado en el sistema SAP de EsSalud, se realizó una estimación del costo del tratamiento para la intervención en la pregunta PICO en desarrollo. Este cálculo consideró el costo promedio unitario del medicamento, basado en datos del sistema SAP de EsSalud, para un paciente adulto de 70 Kg, de acuerdo con la dosis y duración máxima de tratamiento descrito en la ficha técnica de DIGEMID.

**Tabla 3.** Estimación de costos de adquisición y uso durante 9 días de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos para pacientes adultos receptores de trasplante o retrasplante hepático

Ítem	Dosis	Precio unitario*	Costo por día	Costo por tratamiento
Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos 25 mg	Se consideró una dosis de 1 a 1,5 mg/kg/día	S/ 985.68	S/ 2,957.04 – S/ 4,928.4	S/ 26 613.36 – S/ 44 355.6

\*El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario de cada vial de 25 mg (fecha de consulta 26 de marzo de 2026).

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos receptores de trasplante o retrasplante hepático con riesgo de o con injuria renal que requieren prevención del rechazo agudo de trasplante durante la fase de inducción, cuentan con medicamentos como metilprednisolona y tacrolimus (solo o en combinación con micofenolato mofetilo) como inmunosupresores. Por este motivo, reciben la mejor terapia de soporte disponible compuesta por metilprednisolona y tacrolimus en monoterapia o metilprednisolona y tacrolimus en combinación (con ácido micofenólico). De acuerdo con los especialistas de EsSalud, la TMG ofrecería una alternativa terapéutica en estos pacientes adultos receptores de trasplante o retrasplante hepático con riesgo de o con injuria renal que requieren prevención de rechazo agudo durante la fase de inducción o fase inicial de la

inmunosupresión. Además, los especialistas manifestaron que el uso de TMG en la fase temprana del tratamiento de inducción brindaría un beneficio adicional al retrasar el inicio de ICN y así prevenir la injuria renal por estos medicamentos.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de TMG en pacientes adultos receptores de trasplante o retrasplante hepático con riesgo de o con injuria renal que requieren prevención de rechazo agudo de trasplante durante la fase de inducción o fase inicial de la inmunosupresión.

### III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos más metilprednisolona en comparación con metilprednisolona y tacrolimus (monoterapia) o metilprednisolona y tacrolimus en combinación para pacientes adultos receptores de trasplante o retrasplante hepático con riesgo de o con injuria renal que requieren prevención de rechazo agudo durante la fase de inducción o fase inicial de la inmunosupresión. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS, priorizando la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, la *European Medicines Agency (EMA)*, la *International Database of GRADE Guidelines*, la Base Regional de Informes de Evaluaciones de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, la *Canada's Drug Agency (CDA)*, Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud de Colombia y páginas web de sociedades especializadas como *European Association for the study of the liver (EASL)*, *the International Liver Transplantation Society (ILTS)*, *the American Association for the Study of liver diseases* y la *American liver foundation*. Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) y en la *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, para poder identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda de literatura se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III o de fase II comparativos, que respondieran la pregunta PICO del presente dictamen. Se excluyeron los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los

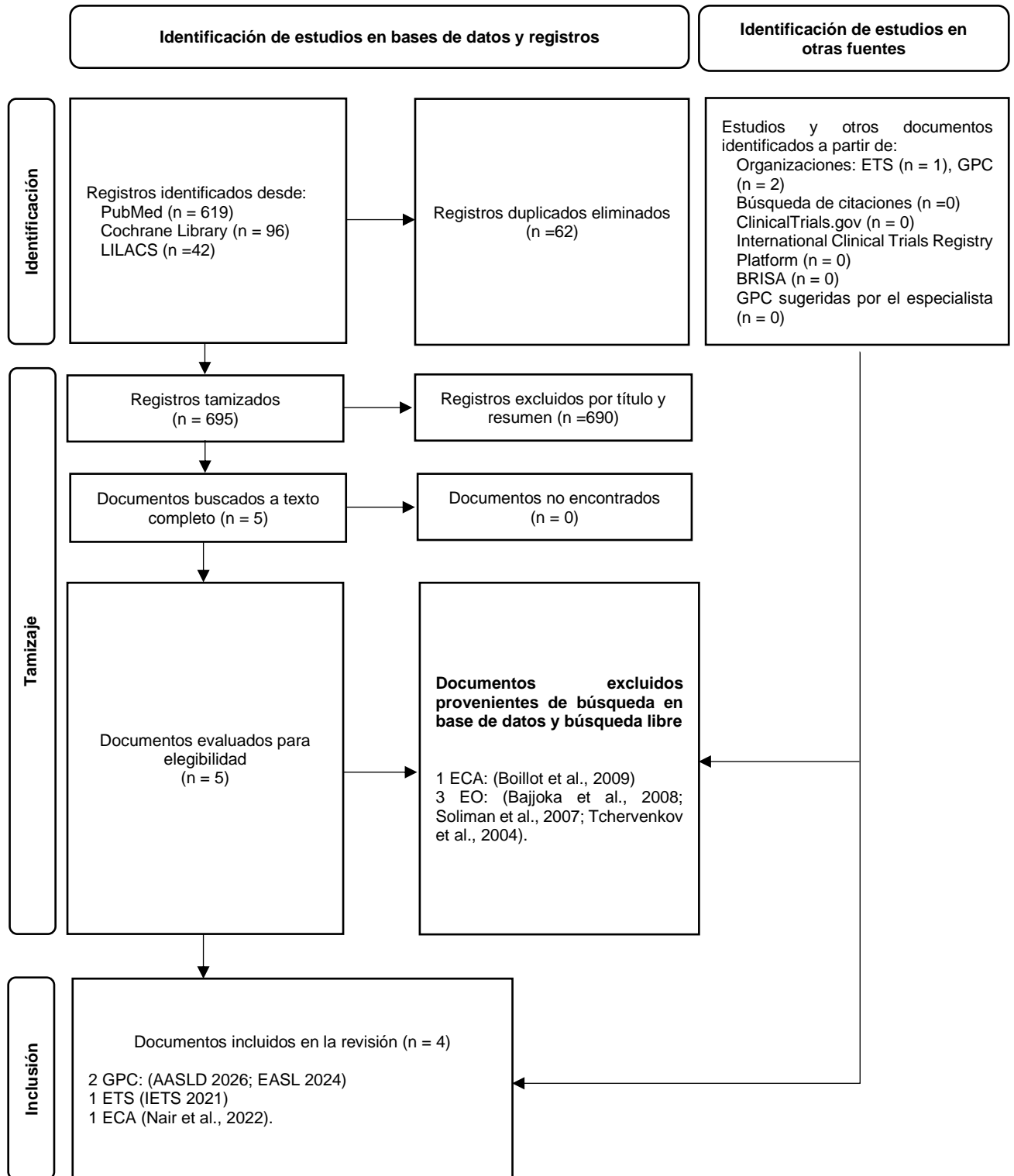
comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. No se hallaron GPC que recomendaran la intervención de interés.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros, para este proceso se empleó el aplicativo web Rayyan. Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisó el registro y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para determinar la inclusión del estudio. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)* y para el ECA se utilizó el RoB 1. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

#### IV. RESULTADOS

**Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada**



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; EASL: European Association for the study of the liver; IETS: Instituto de Evaluación tecnológica en salud. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Tras la búsqueda bibliográfica realizada hasta el 13 de marzo de 2025, se identificaron dos GPC (European Association for the Study of the Liver 2024; Te et al., 2026), una ETS (IETS 2021) y un ECA (Nair et al., 2022).

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC sobre TH en adultos de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) tuvo como objetivo brindar recomendaciones para el manejo de las complicaciones del injerto, la inmunosupresión, el rechazo del injerto y la enfermedad recurrente en receptores adultos de TH (Te et al., 2026). En relación con la terapia de inmunosupresora de inducción, la AASLD realiza una recomendación en contra del uso de la globulina antitimocítica como terapia inmunosupresora de inducción, ya que presenta un mayor riesgo de mortalidad y de fallo del injerto en comparación con los corticosteroides (recomendación fuerte; nivel de evidencia 2)<sup>2</sup>. Los autores señalan que si bien la globulina antitimocítica (una infusión de anticuerpos policlonales derivados de conejo contra las células T humanas) se ha utilizado como terapia de inducción y para tratar el rechazo desde la década de 1980, su beneficio para minimizar el rechazo agudo al año del TH sigue siendo incierto. La recomendación se basa en cuatro ECA que han evaluado la TMG a diferentes dosis y con diferentes comparadores (Eason et al., 2001; Bogetti et al., 2005; Boillot et al., 2009), entre ellos el ECA que se incluyó en el presente dictamen (Nair et al., 2022).

Respecto al análisis crítico, la GPC presentó un adecuado rigor metodológico de acuerdo con el Dominio 3 (Rigor en la Elaboración) del instrumento AGREE II. Sin embargo, se identificaron limitaciones metodológicas en el Dominio 6 (Tabla S4). La AASLD describe el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de evidencia en tres bases de datos. Asimismo, se detallan los criterios de selección de la evidencia y los métodos empleados para formular las recomendaciones, considerando los beneficios y riesgos en la salud. Además, existe una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en la que se basan. Si bien los autores señalan las fortalezas y limitaciones de la evidencia identificada, no declaran una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Asimismo, no se describe un procedimiento para la actualización de la guía. En relación con la independencia editorial, los autores informan que la GPC fue financiada por la AASLD; sin embargo, no describen si existieron mecanismos para evitar la influencia del financiador en la formulación de las recomendaciones, lo que genera incertidumbre respecto a este aspecto. Respecto a los conflictos de interés, estos fueron descritos y los autores señalan que se manejaron de acuerdo con las políticas de la AASLD.

---

<sup>2</sup>La GPC utiliza una adaptación del sistema del Oxford Center for Evidencia-Based Medicine (OCEBM) para clasificar las recomendaciones y el nivel de evidencia. Recomendación fuerte: indica una directriz clínica que debe aplicarse en la mayoría de los pacientes, basada en un balance beneficio-riesgo claro. Nivel de evidencia 2: indica evidencia de calidad moderada (cohortes o ECA con limitaciones).

La GPC sobre TH de la European Association for the Study of the liver (EASL) tuvo como objetivo brindar recomendaciones clínicas antes y después del trasplante (European Association for the Study of the Liver 2024). La EASL no menciona el uso de TMG. En la sección de estrategias de inmunosupresión, la EASL recomienda que deben mantenerse concentraciones mínimas de tacrolimus (entre 6 y 10 ng/ml) durante el primer mes, seguidas de 4 a 8 ng/ml posteriormente (nivel de evidencia 1, recomendación fuerte, consenso)<sup>3</sup>. La EASL recomienda combinar tacrolimus con otros fármacos inmunosupresores (micofenolato de mofetilo [MMF], azacitidina o inhibidores de mTOR) para permitir un rango de concentraciones mínimas de tacrolimus inferior al recomendado para la monoterapia y para ayudar a preservar la función renal (nivel de evidencia 2, recomendación fuerte, consenso fuerte)<sup>4</sup>. Finalmente, recomienda la administración de basiliximab como inducción con introducción retardada de tacrolimus en pacientes con riesgo de desarrollar disfunción renal postrasplante (nivel de evidencia 2, recomendación fuerte, consenso fuerte).

Respecto al análisis crítico, la GPC presentó limitaciones metodológicas en el Dominio 6 (Independencia Editorial) del instrumento AGREE-II (Tabla S4). La EASL reportó haber realizado una búsqueda sistemática de la evidencia en cuatro bases de datos. Sin embargo, la descripción de los criterios de selección de la evidencia fue incompleta, ya que no se detallaron la estrategia de búsqueda, los criterios de inclusión y exclusión ni el proceso de selección de estudios. No obstante, la guía presenta una descripción de los estudios que sustentan las recomendaciones brindadas. Asimismo, la EASL describe el balance entre los beneficios y riesgos al emitir las recomendaciones. La GPC no menciona explícitamente la revisión de la misma por expertos internacionales, pero menciona que un panel Delphi de expertos internacionales contribuyó al proceso de revisión de la GPC, así como otros expertos de la EASL externos a los autores. No describe un proceso de actualización de la guía. Los autores describen que la elaboración de la GPC estuvo a cargo del consejo directivo de la EASL, quienes designaron al panel de expertos para su elaboración, pero no se describe si hubo algún tipo de financiamiento externo o la existencia de algún conflicto entre el financiador y la elaboración de las recomendaciones. Respecto a los conflictos de interés, estos fueron descritos, pero no se menciona cómo fueron manejados.

La ETS elaborada para el tratamiento farmacológico del trasplante de órgano sólido-hígado elaborado por el IETS de Colombia publicada en el año 2021 tuvo como objetivo

---

<sup>3</sup>Nivel de evidencia 1: Revisiones sistemáticas de ECA. Es improbable que nuevas investigaciones modifiquen la confianza en la estimación del beneficio y el riesgo. Recomendación fuerte: indica que el panel de expertos considera que la intervención debe aplicarse en la mayoría de los pacientes, porque el balance entre beneficios y riesgos es claramente favorable. Consenso (se refiere al grado de acuerdo entre los expertos durante el proceso Delphi): más del 75 % al 95 % de los expertos del panel estuvieron de acuerdo con la recomendación.

<sup>4</sup> Nivel de evidencia 2: ECA o estudios observacionales con efectos significativos; revisiones sistemáticas de estudios de menor calidad (es decir, no aleatorizados, retrospectivos). Es improbable que nuevas investigaciones modifiquen la confianza en la estimación del beneficio y el riesgo. Recomendación fuerte: indica que el panel de expertos considera que la intervención debe aplicarse en la mayoría de los pacientes, porque el balance entre beneficios y riesgos es claramente favorable. Consenso fuerte (se refiere al grado de acuerdo entre los expertos durante el proceso Delphi): más del 95 % de los expertos del panel estuvieron de acuerdo con la recomendación.

realizar el posicionamiento terapéutico de los tratamientos farmacológicos indicados en monoterapia y sus combinaciones, para las fases de inducción, mantenimiento y rechazo del trasplante hepático (Alzate et al., 2021). El IETS concluyó que, en pacientes adultos mayores de 18 años sometidos a trasplante hepático, la primera opción entre las terapias aprobadas en Colombia para la fase de inducción son los corticosteroides. Sin embargo, el uso de estos, así como de la segunda opción (la inmunoglobulina antitimocítica), no constituye una intervención de uso rutinario y su indicación debe basarse en el juicio clínico, considerando las características individuales de cada paciente. Para la evaluación de efectividad y seguridad, el IETS se basó en evidencia que compara TMG más corticosteroides frente a corticosteroides (Best et al., 2020), así como basiliximab frente a corticoides (Lupo et al., 2008). El IETS no realizó una evaluación económica para la fase de inducción.

Nair et al., publicó en el 2022 un ECA multicéntrico, de etiqueta abierta, fase IIb, realizado en 110 adultos de 18 a 75 años con riesgo estándar de disfunción renal posoperatoria después del TH. El objetivo principal fue evaluar la diferencia ( $\Delta$ ) en la función renal (medida con la creatinina sérica) desde el inicio hasta los 30 días y a los 12 meses posteriores al TH en el grupo que recibió TMG con retraso en el inicio de ICN comparado con el grupo que inició tempranamente ICN (Nair et al., 2022). El estudio se realizó en cuatro centros de Estados Unidos, desde julio de 2016 hasta junio de 2019.

Los investigadores incluyeron pacientes adultos con creatinina sérica  $< 2$  mg/dL. Los criterios de exclusión fueron<sup>5</sup>: retrasplante hepático, receptores de aloinjertos simultáneos de dos órganos, trasplante renal previo, terapia de reemplazo renal en el momento del trasplante, ausencia de riñón, infección concurrente (o en los últimos 30 días previos al trasplante) o una puntuación de *Model for End-stage Liver Disease* (MELD)  $> 34$ . Otros criterios de exclusión fueron el uso de ICN durante más de 90 días consecutivos en los últimos 6 meses y antecedentes de hipersensibilidad conocida a TMG.

Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos, el primero ( $n = 55$ ) recibió TMG a una dosis de 1,5 mg/kg/dosis (en los días 0, 2 y 4 postrasplante) con retraso en el inicio de ICN (día 10) y el segundo grupo ( $n = 55$ ) recibió ICN (tacrolimus o ciclosporina) dentro de los dos días posteriores al trasplante (inicio temprano). Ambos grupos recibieron MMF y corticoesteroides. Además, todos los pacientes recibieron profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus (CMV).

Los desenlaces secundarios incluyeron la tasa de rechazo celular agudo (en pacientes con biopsia a los 30 días) y la supervivencia del paciente y del injerto. El desenlace de seguridad evaluó la incidencia de un recuento plaquetario  $< 10\ 000/\text{mm}^3$  que requiriera un ajuste de la dosis de TMG, la incidencia y la gravedad de los síntomas de infusión

---

<sup>5</sup>En presencia de cualquiera de las siguientes variables: los pacientes invariablemente presentan algún grado de disfunción renal o un mayor riesgo de padecerla.

asociados a TMG y la incidencia de infecciones oportunistas durante el período de estudio.

Ningún paciente requirió terapia de reemplazo renal en el posoperatorio. Un grupo de pacientes para ambos brazos inició el estudio con una tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 ml/min, sin una diferencia significativa entre grupos (13 en el grupo TMG y 14 en el que no recibió TMG,  $p = 1$ ). Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 12 meses.

En relación con el desenlace de la función renal<sup>6</sup>, se halló una diferencia del cambio ( $\Delta$ ) de creatinina del basal al noveno mes de 0.04 mg/dL para el grupo que recibió la TMG en comparación con un valor promedio de creatinina de 0,21 mg/dL en el grupo que no recibió TMG (valor  $p = 0,03$ ). Al mes 12, esta diferencia no alcanzó significancia estadística, registrándose valores de 0,07 mg/dL frente a 0,24 mg/dL (valor  $p = 0,05$ ). Adicionalmente, el IETSI realizó el cálculo de la diferencia de medias (DM) y halló al noveno mes una diferencia de -0,17 (IC 95 %: -0,31 a - 0,02,  $p = 0,028$ )<sup>7</sup> entre el grupo TMG y el grupo que no recibe TMG y para el mes 12 de -0,17 (IC95%: -0,33 a - 0,006,  $p = 0,042$ )<sup>8</sup>. Ambos resultados fueron estadísticamente significativos, aunque tuvieron resultados marginales. En cuanto a la media del cambio ( $\Delta$ ) en la TFG, al noveno mes se observó una variación de -10,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo TMG y de -19,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo que no recibió TMG, con una DM de +9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC 95 %: -2,37 a +20,37;  $p = 0,11$ )<sup>9</sup>. Para el mes 12 el cambio ( $\Delta$ ) fue de -14,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para TMG y de -20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo que no recibió TMG, con una DM de +5,7 (IC 95 %: -6,44 a +17,84,  $p = 0,35$ )<sup>10</sup>. De esta manera, los resultados respecto a la TFG tanto al mes nueve como al mes 12 no fueron estadísticamente significativos. Aunque se observó una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de creatinina para el mes 9 y 12, el intervalo de confianza de la DM incluye valores cercanos a cero (ausencia de efecto) y no se asocia a cambios significativos en la TFG, por lo que se podría considerar que la magnitud del efecto en la creatinina es trivial o no importante.

Respecto al rechazo agudo, este se confirmó en un total de 16 pacientes (14,5 %), todos clasificados como casos leves, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Nueve eventos (16,3 %) ocurrieron en el grupo TMG, tres de ellos antes del día 10, mientras que 7 eventos (12,7 %) se registraron en el grupo sin TMG, todos después del día 10 ( $p = 0,58$ ). En relación con las infecciones, se identificaron 11 pacientes con viremia por CMV al mes 12, de los cuales, 5 se presentaron en el grupo TMG y 6 en el grupo no TMG ( $p = 0,59$ ).

<sup>6</sup> tendencia delta: variación de la creatinina en el tiempo medido respecto al basal.

<sup>7</sup> El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 55 0.04 0.48 55 0.21 0.30` en el software Stata 19.0.

<sup>8</sup> El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 55 0.07 0.51 55 0.24 0.34` en el software Stata 19.0.

<sup>9</sup> El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 55 -10.9 35.6 55 -19.9 23.3` en el software Stata 19.0.

<sup>10</sup> El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 55 -14.3 36.9 55 -20 26.5` en el software Stata 19.0.

Para el desenlace de EA relacionados con la infusión, se reportó fiebre en 5 pacientes (9 %) luego de la primera dosis de TMG y, en uno de ellos, además se observó hipotensión. En ningún caso fue necesario suspender la administración de TMG. Asimismo, en 3 pacientes (5 %) se aplazó la segunda y tercera dosis por 24 horas debido a trombocitopenia, la cual se resolvió espontáneamente. Con respecto a la mortalidad, 6 pacientes (5,4 %) fallecieron antes de la finalización del estudio, incluidos 2 durante el primer mes y 4 antes de los 6 meses de seguimiento; dos de estos pacientes pertenecían al grupo TMG y ninguna de las muertes se relacionó con el fármaco. Las causas de muerte fueron: neumonía (n = 1), sepsis (n = 3), infarto de miocardio (n = 1) y trombosis de la arteria hepática/fallo multiorgánico (n = 1). Se halló un RR de 0,50 (IC 95 %: 0,10 a 2,62, p = 0,40)<sup>11</sup> que no evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Finalmente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del paciente a los 12 meses entre ambos grupos (p = 0,48) y no se registraron casos de pérdida del injerto.

Las limitaciones identificadas por el IETSI para la PICO del presente dictamen incluyeron que el estudio no incluyó pacientes con retrasplante hepático. Además, sólo 27 pacientes (24,5 %) tuvieron una TFG < 60 ml/min, y el análisis de los datos no contempló uno específico para este subgrupo. Como parte de los criterios de exclusión, los investigadores mencionan condiciones asociadas con algún grado de disfunción renal o con mayor riesgo de padecerla; sin embargo, los autores mencionan que incluyeron pacientes con “riesgo estándar” de disfunción renal, concepto que no fue claramente definido. Sin embargo, como se indicó previamente, la muestra sí incluyó pacientes con ERC. Por otro lado, ambos grupos recibieron MMF y corticoides postrasplante, siendo la principal diferencia entre los grupos la administración de TMG o ICN. En la pregunta PICO del presente dictamen no se consideró el uso de MMF como parte de la intervención, aunque sí en el comparador. No obstante, pese a esta discrepancia, se consideró relevante incluir este estudio como evidencia indirecta disponible, dado que permitiría evaluar el impacto del uso de TMG sobre la función renal. Adicionalmente, es importante señalar que el ECA no evaluó el desenlace de progresión de injuria renal planteado en la pregunta PICO del presente dictamen. En su lugar, evaluó la creatinina y la TFG, ambos considerados como desenlaces subrogados. En relación con la creatinina, el intervalo de confianza de la DM a los 9 meses (DM: -0,17 mg/dL; IC 95 %: -0,31 a -0,02) y 12 meses (DM: -0,17 mg/dL; IC 95 %: -0,33 a -0,006) fue marginal y amplio, desde un valor cercano a la no diferencia estadística (cero), lo que reduce la certidumbre de su resultado. Por otro lado, no se evidenció una diferencia estadística en la TFG.

De acuerdo con la herramienta Risk of Bias 1 (RoB 1) de Cochrane, el estudio presentó un riesgo de sesgo alto (Tabla S5). Respecto al primer dominio de generación de la secuencia aleatoria, se consideró un riesgo de sesgo bajo debido a que los autores

---

<sup>11</sup> El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando csi 2 4 53 51 en el software Stata 19.0.

reportaron que la asignación se realizó mediante un sistema electrónico de captura de dato con una aleatorización 1:1. Para el dominio de ocultamiento de la asignación, también fue considerado como riesgo de sesgo bajo. En relación con el dominio de cegamiento de participantes y personal fue considerado como de riesgo de sesgo alto, dado que este ECA fue de etiqueta abierta, por lo que tanto los pacientes como los investigadores conocían la intervención, lo que podría afectar la información brindada por el paciente que conoce la intervención recibida. Asimismo, el conocimiento de la asignación por parte de los investigadores podría haber condicionado la intensidad del seguimiento, particularmente en el grupo que recibió TMG, afectando la recolección de datos y generando un potencial sesgo de realización. El dominio de cegamiento de los evaluadores de resultados se consideró poco claro ya que no se reportó si los evaluadores estaban cegados. No obstante, es importante señalar que ciertos desenlaces como la función renal, el rechazo agudo, la supervivencia del injerto y la mortalidad fueron consideradas como variables objetivas, por lo que es menos probable que se vean afectados por el conocimiento de la intervención recibida, sin embargo la evaluación de eventos adversos respecto a síntomas clínicos pudo verse afectado por la subjetividad del paciente y del evaluador. Para los dominios de datos de resultados incompletos y reporte selectivo de resultados se otorgó un riesgo de sesgo bajo, ya que los investigadores no registraron pérdidas de seguimiento por lo que todos los pacientes completaron las dosis indicadas de TMG y a que de acuerdo con el protocolo del estudio se reportaron los desenlaces definidos. Finalmente, es importante mencionar que se excluyeron pacientes con algún criterio de riesgo para disfunción renal, lo que podría limitar la generalización de los resultados. Por otro lado, el estudio recibió financiamiento por parte de la industria farmacéutica, pero los autores no describen si esta tuvo participación en el análisis y/o en la elaboración de la publicación.

Se revisó la plataforma ClinicalTrials.gov en relación con la pregunta PICO del presente dictamen, identificándose un estudio registrado que evaluó el uso de TMG como terapia de inducción y la reducción de la dosis de ICN en el rechazo tras TH (NCT00117689). Aunque el estudio figura como completado, no presenta resultados publicados en la plataforma. Asimismo, tras realizar una búsqueda bibliográfica adicional, no se identificaron publicaciones asociadas a dicho registro.

Adicionalmente, se identificó otro estudio que comparó el uso de TMG como terapia de inducción con inicio retardado de tacrolimus frente a la administración inmediata de tacrolimus en receptores de TH, con el objetivo de evaluar la función renal, la supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto, así como la incidencia de rechazo agudo (NCT00564538). Sin embargo, este registro presenta un estado indefinido y no cuenta con resultados reportados.

En resumen, la GPC de la AASLD emitió una recomendación en contra del uso de TMG como terapia de inducción en receptores de trasplante hepático, debido a su beneficio incierto para minimizar el rechazo agudo al año del TH. Por otro lado, la GPC de la EASL formuló recomendaciones orientadas al uso de ICN a concentraciones mínimas para

preservar la función renal, sin abordar específicamente el uso de TMG. Finalmente, la ETS elaborada por el IETS de Colombia concluyó que, en pacientes adultos mayores de 18 años sometidos a TH, el uso de TMG debe basarse en el juicio clínico, considerando las características individuales de cada paciente.

El ECA de fase IIb halló diferencias significativas marginales (cerca al cero) en la DM del cambio ( $\Delta$ ) de la creatinina a los 9 y 12 meses del seguimiento a favor del grupo que recibió TMG y retrasó el inicio de ICN, en comparación con el grupo que recibió ICN tempranamente. Esto reduciría la certidumbre del resultado dado que cierto grupo de pacientes no presentaría un beneficio importante (cerca al cero). En relación con la DM del cambio ( $\Delta$ ) de la TFG, no se hallaron diferencias entre los grupos a los 9 o 12 meses de seguimiento. Respecto al desenlace de rechazo agudo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Esto sugiere que el uso de TMG no incrementa el riesgo de rechazo agudo y presenta resultados comparables al grupo comparador, incluso cuando se retrasa la introducción de los ICN. En los desenlaces de supervivencia del paciente y del injerto no se observaron diferencias entre los grupos. Asimismo, no se evidenciaron diferencias en la incidencia de eventos adversos, sin incremento en infecciones oportunistas, reacciones relacionadas con la infusión ni eventos hematológicos, lo que sugiere que la TMG presenta un perfil de seguridad aceptable. Una limitación relevante fue la inclusión exclusiva de pacientes con creatinina sérica  $< 2$  mg/dL. Como se mencionó previamente, aunque se observó una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de creatinina para el mes 9 y 12 el resultado se acercó al no efecto (cero). Además, considerando que la IRA se define como incremento de la creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL en 48 h, una diferencia de 0,17 mg/dL se encontraría por debajo de este umbral clínico definido por KDIGO; asimismo, teniendo en cuenta que no se evidenciaron cambios estadísticamente significativos en la TFG se consideró que estos resultados tendrían un efecto clínico limitado (Khwaja 2012). Adicionalmente, los resultados tampoco hallaron diferencias entre grupos para rechazo agudo, supervivencia del paciente y del injerto, ni en EA. Este ECA fue considerado de riesgo de sesgo alto tras la evaluación crítica realizada por el equipo técnico del IETSI.

La IRA y la ERC es frecuente en pacientes con enfermedad hepática terminal, tanto antes como posterior al TH y se asocia a un incremento en la morbilidad y la mortalidad (Gallardo et al. 2004; Pawarode et al., 2003). La incidencia de IRA posterior al TH se ha reportado entre 12,7 % y 64,1 % y aproximadamente el 80 % de los casos de IRA ocurren en las primeras 48 horas (Wei et al., 2026). Estudios observacionales han hallado que la IRA se asocia con un mayor riesgo de infección posoperatoria, estancia hospitalaria prolongada, tasas elevadas de mortalidad a corto y largo plazo y mayores gastos en salud (Thongprayoon et al., 2019). Además, la IRA puede progresar a una ERC o enfermedad renal terminal, por lo que un seguimiento cercano y medidas para prevenir la IRA posterior al TH son fundamentales (Wei et al., 2026). Diversos factores determinan la IRA y la ERC postrasplante, entre ellos se encuentran la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la injuria renal aguda pre y postrasplante y el uso de ICN, siendo

el más importante la disfunción renal pre-trasplante. El periodo temprano posterior al trasplante, particularmente las primeras 48 horas, es de importancia para determinar la eficacia del tratamiento, por lo que identificar a los pacientes con riesgo de IRA o con IRA establecida permite realizar un seguimiento cercano, así como una terapia inmunosupresora que permita una perfusión renal óptima (DellaVolpe y Al-Khafaji 2019; Wei et al. 2026). Como se mencionó, el uso de ICN es un factor relevante tanto para IRA como para ERC, por lo que retrasar su uso en el periodo inmediato al trasplante es relevante (Xin et al., 2021; Bahirwani y Reddy 2009). Por estos motivos, retrasar el inicio de la terapia ICN mediante el tratamiento inmunosupresor temprano con TMG proporcionaría a los riñones tiempo para recuperarse de una lesión perioperatoria, reduciendo el riesgo de deterioro renal precoz tras el trasplante hepático (Bittermann et al., 2019; Herlenius et al., 2008). Este aspecto motivó la elaboración de la presente ETS.

La función renal puede evaluarse mediante la medición de la creatinina sérica o estimando la TFG utilizando fórmulas como la MDRD. Sin embargo, la creatinina sérica por sí sola no constituye un indicador preciso de la enfermedad renal, mientras que la estimación de la TFG mediante la fórmula MDRD<sup>12</sup> ha mostrado mayor precisión en pacientes con enfermedad hepática (Mangus et al., 2015). En estudios retrospectivos realizados en pacientes sometidos a TH (Allen et al., 2014; Ruebner et al. 2012), se evaluaron los cambios en la TFG posteriores al trasplante, evidenciándose una disminución progresiva de esta, la cual se asoció con una mayor mortalidad. Además, se observó que el deterioro de la TFG fue más pronunciado en aquellos pacientes que presentaban una TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al momento del trasplante. Sin embargo, para la evaluación de IRA, la creatinina es un marcador para establecer el daño renal (Khwaja 2012). Al respecto, el ECA presentado en el presente dictamen de ETS, no halló una diferencia estadísticamente significativa en la TFG y tampoco una diferencia clínicamente relevante en la DM del cambio ( $\Delta$ ) de la creatinina a los 9 y 12 meses (Nair et al., 2022). Por otro lado, respecto a los desenlaces críticos de rechazo agudo y mortalidad, el ECA incluido no mostró diferencias.

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos receptores de trasplante o retrasplante hepático con riesgo de o con injuria renal que requieren prevención de rechazo agudo de trasplante durante la fase de inducción, cuentan con medicamentos como metilprednisolona y tacrolimus (solo o en combinación con micofenolato mofetilo) como inmunosupresores.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes aspectos: i) Actualmente, en EsSalud, los pacientes adultos receptores de trasplante o retrasplante hepático con riesgo de injuria renal, o que ya la presentan, que requieren prevención del rechazo agudo durante la fase de inducción, disponen de esquemas

---

<sup>12</sup> La fórmula MDRD se utiliza para estimar la TFG en pacientes con enfermedad renal. La fórmula considera variables como la creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia.

inmunosupresores como metilprednisolona y tacrolimus, ya sea en monoterapia o en combinación con micofenolato mofetilo; ii) La GPC de la AASLD emitió una recomendación en contra al uso de TMG en la fase de inducción de la inmunosupresión en pacientes postrasplante hepático. Por su parte, la GPC de la EASL no menciona específicamente el uso de TMG en este grupo de pacientes; sin embargo, realizó recomendaciones orientadas a preservar la función renal mediante el mantenimiento de concentraciones mínimas de inhibidores de la calcineurina (ICN); iii) La ETS incluida concluyó que la decisión de utilizar TMG durante la fase de inducción en pacientes receptores de trasplante hepático debe sustentarse en el juicio clínico y en las características individuales de cada paciente; iv) El ECA incluido halló diferencias estadísticamente significativas en el cambio de la creatinina sérica a los 9 y 12 meses de seguimiento; sin embargo, el resultado de sus DM no fue clínicamente relevante y tuvo intervalos de confianza marginales. Asimismo, no halló diferencias entre los grupos en la TFG, el rechazo agudo, la mortalidad ni en los eventos adversos; v) En conjunto, la evidencia disponible no demuestra un beneficio clínico adicional claro de TMG frente a las alternativas actualmente disponibles en EsSalud para la población objetivo evaluada. En consecuencia, el IETSI considera que no existe sustento suficiente para justificar su uso en esta indicación.

## **VI. CONCLUSIÓN**

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos para la prevención del rechazo agudo en pacientes adultos receptores de trasplante o retrasplante hepático con riesgo de o con injuria renal, durante la fase de inducción o la fase inicial de inmunosupresión.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allen, Alina M., W. Ray Kim, Terry M. Therneau, Joseph J. Larson, Julie K. Heimbach, y Andrew D. Rule. 2014. «Chronic Kidney Disease and Associated Mortality after Liver Transplantation--a Time-Dependent Analysis Using Measured Glomerular Filtration Rate». *Journal of Hepatology* 61 (2): 286-92. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.034>.
- Alzate J, Estrada K, Sierra F, Vargas J, Segura D, Ávila D, Orozco L, Camacho J, Cortes A, López L, Ospina N, Barbosa A, Huertas J, Ordóñez A, Sanmartín D, Tamayo C, Nova M, Vanin A. Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del trasplante de órgano sólido - hígado. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. 2021.
- Azhie, Amirhossein, Priya Sheth, Ahmed Hammad, Minna Woo, y Mamatha Bhat. 2021. «Metabolic Complications in Liver Transplantation Recipients: How We Can Optimize Long-Term Survival». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 27 (10): 1468-78. <https://doi.org/10.1002/lt.26219>.
- Bahirwani, Ranjeeta, y K. Rajender Reddy. 2009. «Outcomes after Liver Transplantation: Chronic Kidney Disease». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 15 Suppl 2 (noviembre): S70-74. <https://doi.org/10.1002/lt.21900>.
- Bajjoka, Iman, Lama Hsaiky, Kimberly Brown, y Marwan Abouljoud. 2008. «Preserving Renal Function in Liver Transplant Recipients with Rabbit Anti-Thymocyte Globulin and Delayed Initiation of Calcineurin Inhibitors». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 14 (1): 66-72. <https://doi.org/10.1002/lt.21309>.
- Best, Lawrence Mj, Jeffrey Leung, Suzanne C. Freeman, et al. 2020. «Induction Immunosuppression in Adults Undergoing Liver Transplantation: A Network Meta-Analysis». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1 (1): CD013203. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013203.pub2>.
- Bittermann, Therese, Rebecca A. Hubbard, James D. Lewis, y David S. Goldberg. 2019. «The Use of Induction Therapy in Liver Transplantation Is Highly Variable and Is Associated with Posttransplant Outcomes». *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 19 (12): 3319-27. <https://doi.org/10.1111/ajt.15513>.
- Bogetti, Diego, Howard N. Sankary, Tomasz M. Jarzembowski, et al. 2005. «Thymoglobulin Induction Protects Liver Allografts from Ischemia/Reperfusion Injury». *Clinical Transplantation* 19 (4): 507-11. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2005.00375.x>.
- Boillot, Olivier, Belhassen Seket, Jérôme Dumortier, et al. 2009. «Thymoglobulin Induction in Liver Transplant Recipients with a Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Steroid Immunosuppressive Regimen: A Five-Year Randomized Prospective Study». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 15 (11): 1426-34. <https://doi.org/10.1002/lt.21905>.
- Chaman Ortiz, José Carlos, P. Martín Padilla Machaca, Carlos Rondon Leyva, y Felix Carrasco Mascaró. 2010. «10 años de trasplante hepático en el Perú». *Revista de Gastroenterología del Perú* 30 (4): 350-56.

- Corman, Shelby L., Kim C. Coley, y Kristine S. Schonder. 2006. «Effect of Long-Term Tacrolimus Immunosuppression on Renal Function in Liver Transplant Recipients». *Pharmacotherapy* 26 (10): 1433-37. <https://doi.org/10.1592/phco.26.10.1433>.
- Cullaro, Giuseppe, Elizabeth C. Verna, Brian P. Lee, y Jennifer C. Lai. 2020. «Chronic Kidney Disease in Liver Transplant Candidates: A Rising Burden Impacting Post-Liver Transplant Outcomes». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 26 (4): 498-506. <https://doi.org/10.1002/lt.25694>.
- Delden, Christian van, Susanne Stampf, Hans H. Hirsch, et al. 2020. «Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 71 (7): e159-69. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1113>.
- DellaVolpe, Jeffrey, y Ali Al-Khafaji. 2019. «Acute Kidney Injury Before and After Liver Transplant». *Journal of Intensive Care Medicine* 34 (9): 687-95. <https://doi.org/10.1177/0885066618790558>.
- DIGEMID (2024) TIMOGLOBULINA. [https://www.digemid.minsa.gob.pe/archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT\\_PB\\_BE01134\\_V03.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01134_V03.pdf)
- Dopazo, Cristina, Ramón Charco, Mireia Caralt, et al. 2018. «Low Total Dose of Anti-Human T-Lymphocyte Globulin (ATG) Guarantees a Good Glomerular Filtration Rate after Liver Transplant in Recipients with Pretransplant Renal Dysfunction». *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2018: 1672621. <https://doi.org/10.1155/2018/1672621>.
- Eason, J. D., G. E. Loss, J. Blazek, S. Nair, y A. L. Mason. 2001. «Steroid-Free Liver Transplantation Using Rabbit Antithymocyte Globulin Induction: Results of a Prospective Randomized Trial». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 7 (8): 693-97. <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.26353>.
- European Association for the Study of the Liver. 2024. «EASL Clinical Practice Guidelines on Liver Transplantation». *Journal of Hepatology* 81 (6): 1040-86. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu). 2016. «EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation». *Journal of Hepatology* 64 (2): 433-85. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>.
- Herlenius, Gustaf, Johan Fistouris, Michael Olausson, Marie Felldin, Lars Bäckman, y Styrbjörn Friman. 2008. «Early Renal Function Post-Liver Transplantation Is Predictive of Progressive Chronic Kidney Disease». *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 43 (3): 344-49. <https://doi.org/10.1080/00365520701679264>.
- IETSI - EsSalud. 2016. «Resolución N° 014-IETSI-ESSALUD-2016». mayo 11. [https://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/normas/Directiva\\_003\\_2016\\_Fuera\\_de\\_Petitorio\\_Concordada310717.pdf](https://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/normas/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf).
- Khwaja, Arif. 2012. «KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury». *Nephron. Clinical Practice* 120 (4): c179-184. <https://doi.org/10.1159/000339789>.
- Lebrón Gallardo, Miguel, Manuel E. Herrera Gutierrez, Gemma Seller Pérez, Emilio Curiel Balsera, Juan F. Fernández Ortega, y Guillermo Quesada García. 2004. «Risk Factors for Renal Dysfunction in the Postoperative Course of Liver Transplant». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 10 (11): 1379-85. <https://doi.org/10.1002/lt.20215>.

- Lupo, Luigi, Piercarmine Panzera, Francesco Tandoi, et al. 2008. «Basiliximab versus Steroids in Double Therapy Immunosuppression in Liver Transplantation: A Prospective Randomized Clinical Trial». *Transplantation* 86 (7): 925-31. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e318186b8a3>.
- Mangus, Richard S., Andrew J. Lutz, Jonathan A. Fridell, Chandrashekhar A. Kubal, Weston J. Bush, y A. Joseph Tector. 2015. «Minimal Improvement in Glomerular Filtration Rate in the First Year After Liver Transplantation». *Transplantation* 99 (9): 1855-61. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000668>.
- Millson, Charles, Aisling Considine, Matthew E. Cramp, et al. 2020. «Adult Liver Transplantation: UK Clinical Guideline - Part 2: Surgery and Post-Operation». *Frontline Gastroenterology* 11 (5): 385-96. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2019-101216>.
- Morelli, Maria Cristina, Maria Rendina, Gaetano La Manna, et al. 2021. «Position paper on liver and kidney diseases from the Italian Association for the Study of Liver (AISF), in collaboration with the Italian Society of Nephrology (SIN)». *Digestive and Liver Disease*, Position paper on liver and kidney diseases from Italian Association for the Study of Liver (AISF), in collaboration with the Italian Society of Nephrology (SIN), vol. 53 (junio): S49-86. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.03.035>.
- Nair, Amit, Laia Coromina Hernandez, Shimul Shah, et al. 2022. «Induction Therapy With Antithymocyte Globulin and Delayed Calcineurin Inhibitor Initiation for Renal Protection in Liver Transplantation: A Multicenter Randomized Controlled Phase II-B Trial». *Transplantation* 106 (5): 997-1003. <https://doi.org/10.1097/TP.00000000000003904>.
- Ojo, Akinlolu O., Philip J. Held, Friedrich K. Port, et al. 2003. «Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ». *The New England Journal of Medicine* 349 (10): 931-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021744>.
- Paramesh, Anil S., Sasan Roayaie, Yvette Doan, et al. 2004. «Post-Liver Transplant Acute Renal Failure: Factors Predicting Development of End-Stage Renal Disease». *Clinical Transplantation* 18 (1): 94-99. <https://doi.org/10.1046/j.1399-0012.2003.00132.x>.
- Pawarode, Attaphol, Derek M. Fine, y Paul J. Thuluvath. 2003. «Independent Risk Factors and Natural History of Renal Dysfunction in Liver Transplant Recipients». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 9 (7): 741-47. <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50113>.
- Ruebner, R., D. Goldberg, P. L. Abt, et al. 2012. «Risk of End-Stage Renal Disease among Liver Transplant Recipients with Pretransplant Renal Dysfunction». *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 12 (11): 2958-65. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04177.x>.
- Salvalaggio, Paolo R., Juan C. Caicedo, Luiz Carneiro de Albuquerque, et al. 2014. «Liver Transplantation in Latin America: The State-of-the-Art and Future Trends». *Transplantation* 98 (3): 241-46. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000198>.
- Soliman, Thomas, Hubert Hetz, Christoph Burghuber, et al. 2007. «Short-Term Induction Therapy with Anti-Thymocyte Globulin and Delayed Use of Calcineurin Inhibitors in Orthotopic Liver Transplantation». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 13 (7): 1039-44. <https://doi.org/10.1002/lt.21185>.
- Tchervenkov, J. I., G. N. Tzimas, M. Cantarovich, J. S. Barkun, y P. Metrakos. 2004. «The Impact of Thymoglobulin on Renal Function and Calcineurin Inhibitor Initiation in Recipients of Orthotopic Liver Transplant: A Retrospective Analysis

- of 298 Consecutive Patients». *Transplantation Proceedings* 36 (6): 1747-52. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.06.014>.
- Te, Helen S., Vatche G. Agopian, Anthony J. Demetris, et al. 2026. «AASLD AST Practice Guideline on Adult Liver Transplantation: Diagnosis and Management of Graft-Related Complications». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 32 (3): 444-90. <https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000715>.
- Tector, A. Joseph, Jonathan A. Fridell, Richard S. Mangus, et al. 2004. «Promising Early Results with Immunosuppression Using Rabbit Anti-Thymocyte Globulin and Steroids with Delayed Introduction of Tacrolimus in Adult Liver Transplant Recipients». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 10 (3): 404-7. <https://doi.org/10.1002/lt.20085>.
- Thongprayoon, Charat, Wisit Kaewput, Natanong Thamcharoen, et al. 2019. «Incidence and Impact of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: A Meta-Analysis». *Journal of Clinical Medicine* 8 (3). <https://doi.org/10.3390/jcm8030372>.
- Vizzini, Giovanni, Monica Asaro, Roberto Miraglia, et al. 2011. «Changing Picture of Central Nervous System Complications in Liver Transplant Recipients». *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 17 (11): 1279-85. <https://doi.org/10.1002/lt.22383>.
- Wei, Yuzhi, Ziheng Qi, Wenyan Wu, et al. 2026. «Early Prediction of Acute Kidney Injury Following Liver Transplantation: Development and Validation of a Clinical Risk Model». *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 16 (1): 103179. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2025.103179>.
- Wong, Florence, K. Rajender Reddy, Jacqueline G. O'Leary, et al. 2019. «Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes in Cirrhosis». *Liver Transplantation* 25 (6): 870. <https://doi.org/10.1002/lt.25454>.
- Xin, Wang, Wang Yi, Hui Liu, et al. 2021. «Early prediction of acute kidney injury after liver transplantation by scoring system and decision tree». *Renal Failure* 43 (1): 1137-45. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1945462>.
- Yoo, Min C., Jason M. Vanatta, Kian A. Modanlou, et al. 2015. «Steroid-Free Liver Transplantation Using Rabbit Antithymocyte Globulin Induction in 500 Consecutive Patients». *Transplantation* 99 (6): 1231-35. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000477>.

## VIII. ANEXO

### Anexo 1: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed**

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 13 de marzo de 2026	Resultado
Estrategia	#1 (Liver Transplantation[Mesh] OR Liver Transplant*[tiab] OR Liver Graft*[tiab] OR Hepatic Transplant*[tiab] OR Hepatic Graft*[tiab] OR Liver Injur*[tiab] OR Hepatic Injur*[tiab] OR Transplant* Reject*[tiab]) AND (Antilymphocyte Serum[Mesh] OR Antilymphocyte Serum[tiab] OR Antilymphocyte Antibod*[tiab] OR Antilymphocyte Immunoglobulin*[tiab] OR Antithymoglobulin*[tiab] OR Anti-Thymocyte Globulin*[tiab] OR Antithymocyte Globulin*[tiab] OR Anti-Thymocyte Globulin*[tiab] OR Antilymphoblast Globulin*[tiab])	629

**Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library**

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 13 de marzo de 2026	Resultado
Estrategia	#1 MH Liver Transplantation	194
	#2 (Liver NEAR/1 Transplant*):ti,ab,kw	5549
	#3 (Liver NEAR/1 Graft*):ti,ab,kw	1016
	#4 (Hepatic NEAR/1 Transplant*):ti,ab,kw	58
	#5 (Hepatic NEAR/1 Graft*):ti,ab,kw	14
	#6 (Liver NEAR/1 Injur*):ti,ab,kw	2123
	#7 (Hepatic NEAR/1 Injur*):ti,ab,kw	200
	#8 (Transplant* NEAR/1 Reject*):ti,ab,kw	377
	#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	8183
	#10 MH Antilymphocyte Serum	16
	#11 (Antilymphocyte NEAR/1 Serum):ti,ab,kw	797
	#12 (Antilymphocyte NEAR/1 Antibod*):ti,ab,kw	31
	#13 (Antilymphocyte NEAR/1 Immunoglobulin*):ti,ab,kw	1
	#14 Antithymoglobulin*:ti,ab,kw	19
	#15 (Anti-Thymocyte NEAR/1 Globulin*):ti,ab,kw	382
	#16 (Antithymocyte NEAR/1 Globulin*):ti,ab,kw	877
	#17 (Anti-Thymocyte NEAR/1 Globulin*):ti,ab,kw	382
	#18 (Antilymphoblast NEAR/1 Globulin*):ti,ab,kw	25
	#19 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1394
	#20 #9 AND #19	96

**Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS**

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 13 de marzo de 2026	Resultado
Estrategia	#1 (MH:(Liver Transplantation) OR (Liver Transplant*) OR (Transplante de Hígado) OR (transplante de fígado) OR (Liver Graft*) OR (Hepatic Transplant*) OR (TRansplante Hepatico) OR (Hepatic Graft*) OR (Liver Injur*) OR (Lesión Hepatica) OR (Lesão hepática ) OR (Hepatic Injur*) OR (Transplant* Reject*) OR (Rechazo del transplante) OR (Rejeição de transplante)) AND (MH:(Antilymphocyte Serum) OR (Antilymphocyte Serum) OR (Suero antilinfocítico ) OR (Soro Antilinfócito) OR (Antilymphocyte Antibod*) OR (Anticuerpo antilinfocito ) OR (Anticorpo antilinfócito ) OR (Antilymphocyte Immunoglobulin*) OR (Inmunoglobulina antilinfocítica ) OR (Imunoglobulina Antilinfocit*) OR (Antithymoglobulin*) OR (Antitimoglobulina) OR (Anti-Thymocyte Globulin*) OR (Antithymocyte Globulin*) OR (Globulina antitimocítica) OR (Globulina Antitimócito) OR (Anti-Thymocyte Globulin*) OR (Antilymphoblast Globulin*) OR (Globulina antilinfoblástica))	44

## ANEXO 2: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE GPC y ECA

**Tabla 4.** Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	EASL 2024	AASDL 2026
<b>Dominio 3 – Rigor en la Elaboración</b>		
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	6
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	3	7
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	5
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7	7
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	7
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	7
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	5	7
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	1	1
<b>Subtotal del dominio</b>	42	47
	71%	81%
<b>Dominio 6 - Independencia Editorial</b>		
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	2	3
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	5	7
<b>Subtotal del dominio</b>	7	10
	42%	67%
<b>Total</b>	56%	74%

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo)

**Tabla 5.** Evaluación metodológica del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados según el instrumento RoB 1.0 de Cochrane

Autor año	Desenlaces	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Nair 2022	Función renal (variación respecto al basal de la creatinina y de la TFG)			a				
	Eventos adversos			a	b			
	Supervivencia del paciente y del injerto (rechazo agudo)			a				

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, los amarillos riesgo de sesgo poco claro y los rojos riesgo de sesgo alto.

- Riesgo de sesgo alto debido a que el ECA fue de etiqueta abierta por lo que los pacientes y los investigadores conocían la intervención.
- Riesgo de sesgo poco claro debido a que no se reporta si hubo cegamiento de los evaluadores de los resultados, lo que pudo afectar la evaluación de desenlaces clínicos subjetivos como los eventos adversos.