



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**

Efectividad y seguridad de tacrolimus como inmunosupresión primaria en receptores de trasplante renal.

Octubre de 2013

Reporte No. 9

TABLA DE CONTENIDO

Grupo desarrollador e involucrados	4
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS –	4
Sonia Narváez.....	4
Esperanza Peña Torres	4
Fuentes de financiación	4
Ministerio de Salud y Protección Social.....	4
Conflicto de intereses	4
1. Antecedentes	5
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	5
1.2. Descripción de la tecnología	7
1.2.1 Código ATC.....	7
1.2.2 Registro INVIMA.....	7
1.2.3 Información General del Principio Activo	7
Condiciones y Precauciones:	8
2. Evaluación de efectividad y seguridad	10
2.1. Pregunta de investigación.....	10
2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia.....	10
2.2.1. Criterios de inclusión	10
2.2.1.1. Población	10
2.2.1.2. Subgrupos.....	10
2.2.1.3. Tecnología de interés	10
2.2.1.4. Comparadores.....	11
Ciclosporina, azatioprina.....	11
2.2.1.5. Desenlace.....	11
2.2.1.6. Tipo de estudios	11

Revisiones sistemáticas de la literatura, metanálisis, metanálisis en red	11
2.2.2. Criterios de exclusión	11
2.2.2.1. Población	11
2.2.2.2. Tipo de estudios	11
2.3. Metodología	11
2.3.1. Búsqueda de literatura	11
2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas	11
2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda.....	12
2.3.1.3. Gestión documental	12
2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios	13
2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia	13
2.3.4. Extracción de datos	13
2.3.5. Análisis estadístico	13
2.3.6. Métodos de síntesis de la evidencia	13
2.4. Resultados.....	14
2.4.1. Búsqueda de literatura	14
2.4.2. Descripción de los estudios.....	14
2.4.3. Calidad de la evidencia	14
2.4.4. Efectos de las intervenciones	14
Referencias bibliográficas.....	17
ANEXOS.....	18
ANEXO 1. Registros Sanitarios vigentes de tacrolimus	18
ANEXO 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.	21
ANEXO 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	24
ANEXO 4. Listado de estudios incluidos.....	25
ANEXO 5. Listado de estudios excluidos.....	25
ANEXO 6. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).....	26
ANEXO 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.	28

Grupo desarrollador e involucrados

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS –

Esperanza Peña Torres

Ministerio de Salud y Protección Social

Sonia Narváez

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Conflicto de intereses

Los miembros del grupo desarrollador declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

1. Antecedentes

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

Según cifras del Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo en su documento sobre la enfermedad renal crónica para del año 2011, en Colombia hay 788.565 personas con Enfermedad Renal Crónica, de este total, el 18,2% corresponden al estado 1, el 31,7% al estado 2, el 43,6% al estado 3, el 3,3% al estado 4 y el 3,2% al estado 5. No fue posible obtener cifras sobre la incidencia acumulada de trasplante renal en nuestro medio.

Trasplante renal

Históricamente, el trasplante renal como técnica quirúrgica y como alternativa terapéutica de la insuficiencia renal terminal evolucionó a la par con la comprensión de la inmunología y las alternativas farmacológicas para su supresión. El riñón ha sido el órgano más fácil a trasplantar: las pruebas de compatibilidad de tejidos han sido simples; el procedimiento quirúrgico hace relativamente fácil extirparlo e implantarlo; se aprovecha la simetría bilateral humana para que los donantes vivos aporten un riñón a la vez que sólo uno es suficiente para un receptor; y en caso de falla el paciente todavía puede regresar a sesiones de diálisis. En la medida en que la medicina entendió mejor la fisiología y fisiopatología de los sistemas inmunológicos, la industria farmacéutica pudo desarrollar medicamentos para su modulación o supresión, y ahí radica el verdadero desafío para el éxito de cualquier trasplante practicado en la actualidad.

El trasplante renal es la opción terapéutica médico-quirúrgica para la mayoría de las causas de insuficiencia renal crónica terminal porque mejora la calidad de vida y la supervivencia frente a la diálisis. El trasplante renal de donante vivo es una excelente alternativa para el paciente joven en situación de prediálisis porque ofrece mejores resultados: permite al paciente contar con una mejor calidad de vida al no tener que depender de sesiones de diálisis y de dietas estrictas;

además, incrementa en 10 a 15 años su supervivencia y, a la larga, resulta ser un tratamiento más económico.

Actualmente está indicado en numerosas condiciones tales como las glomerulonefritis, síndrome hemolítico urémico, trauma, tumores, uropatía obstructiva, nefropatía tóxica, enfermedades hereditarias o congénitas. Cada vez hay menos contraindicaciones absolutas – tales como cáncer recién diagnosticado o metástasis, infecciones activas, baja expectativa de vida o enfermedad psiquiátrica incontrolable; más problemas se derivan de la demanda incrementada de pacientes en lista de espera para trasplante y de una oferta comparativamente mucho más baja.

El tratamiento inmunosupresor es indispensable para prevenir o controlar la respuesta inmune del paciente receptor contra el riñón donado, lo cual permite incrementar la supervivencia tanto del injerto como del paciente. No hay un inmunosupresor ideal, pero existen al momento cinco grupos de fármacos, corticosteroides (ej. prednisona); inhibidores de calcineurina (como ciclosporina o tacrólimus); inhibidores de la síntesis de nucleósidos (v.g. azatioprina); inhibidores de m-TOR (sirolimus); anticuerpos policlonales anti-linfocito (ATG); anticuerpos monoclonales anti-linfocito (OKT3) y medicamentos anti CD25 (daclizumab).

El tratamiento inmunosupresor, instaurado concomitantemente, suele ser individualizado en busca tanto de sinergia inmunosupresora como de mayor perfil de seguridad, pero no debe perderse de vista, de cara al seguimiento a corto y largo plazo, que existe un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular o neoplasias, condiciones que son responsables de la muerte de pacientes trasplantados; de hecho, la función alterada del injerto es un factor de mortalidad cardiovascular independiente que requerirá seguimiento y control de todas sus complicaciones para retrasar la entrada en diálisis. Hay dos momentos para el tratamiento: a) la inmunosupresión primaria, cuyo objetivo es prevenir el rechazo, sea agudo o crónico, a través de una terapia inicial de inducción, seguida de una de mantenimiento; b) el tratamiento del rechazo agudo, muy agresivo pero breve, para frenar la lesión inmunológica del injerto.

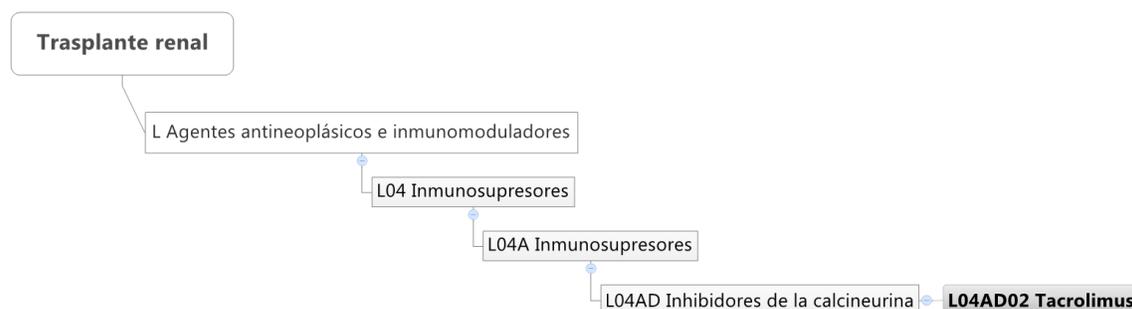
1.2. Descripción de la tecnología

El tacrolimus inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del implante. Inhibe la activación de las células T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de las células T auxiliares, así como la formación de linfocinas.

1.2.1 Código ATC

El tacrolimus tiene dos códigos ATC: uno para su indicación en dermatología (D11AH01) y otro para su actividad inmunosupresora (L04AD02), a continuación se muestra la descripción de cada uno de los niveles del este último código.

Figura 1 Descripción de niveles ATC



1.2.2 Registro INVIMA

Al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia, se encontraron 9 registros disponibles vigentes para la indicación de trasplante de riñón, las cuales incluyen diferentes formas farmacéuticas (cápsulas de liberación programada, cápsulas duras y solución inyectable) y corresponden a dos titulares de registros sanitarios. La información completa de estos registros sanitarios se encuentra en el Anexo 1

1.2.3 Información General del Principio Activo

Es un antibiótico macrólido aislado del hongo *Streptomyces tsukabaensis*. Su mayor receptor intracelular o inmunofilina es la FKBP12, que al igual que la ciclofilina es una rotamasa que pertenece a la familia de las FKBP.

Dosificación

La dosis debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente individualmente, con la ayuda de la monitorización de los niveles en sangre. Se

recomienda administrar la dosis oral diaria dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

En general, la administración puede iniciarse por vía oral. En caso necesario, puede administrarse el contenido de la cápsula en forma de suspensión en agua a través de una sonda nasogástrica. Se administra habitualmente en combinación con otros inmunosupresores durante el periodo postoperatorio inicial. La dosis puede variar dependiendo de la pauta inmunosupresora elegida.

En el caso de pacientes con trasplante renal las siguientes son las pautas para su dosificación:

- Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos

El tratamiento debe comenzar con una dosis de 0,20-0,30 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas después de que haya finalizado la cirugía. En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente, deberá iniciarse la terapia intravenosa con 0,05-0,10 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas.

- Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos

Se debe administrar una dosis oral inicial de 0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si la situación clínica del paciente impide la administración oral debe administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,075-0,100 mg/kg/día como infusión continua durante 24 horas.

- Ajuste de dosis durante el periodo postrasplante en pacientes adultos y pediátricos

La dosis se reduce generalmente durante el periodo postrasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una terapia doble basada en tacrolimus. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de este medicamento y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

- Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos

Se han utilizado dosis elevadas, en tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales para tratar los episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad puede ser necesario reducir la dosis.

Se recomienda hacer ajustes de dosificación en pacientes que presenten falla hepática grave, en el caso de falla renal no es necesario hacer ajustes pero si revisar la función renal debido a la toxicidad renal del medicamento. En pacientes pediátricos se requieren dosis entre 1 ½ y 2 veces mayores, que las dosis para los adultos para alcanzar niveles similares en sangre.

Condiciones y Precauciones:

No se recomienda la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus. El tratamiento con tacrolimus debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Debe retrasarse la administración en presencia de niveles

elevados de ciclosporina en sangre. En la práctica, el tratamiento con tacrolimus se ha iniciado 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. La monitorización de los niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede haberse afectada la eliminación de ciclosporina.

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada.

Durante el periodo post-trasplante inicial, debe realizarse un control de los siguientes parámetros de manera rutinaria: presión sanguínea, ECG, estado neurológico y visual, niveles de glucosa en sangre en ayunas, niveles de electrolitos (en particular de potasio), pruebas de funcionalidad hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas en plasma. En caso de que se observen variaciones clínicamente significativas, debe considerarse un ajuste del régimen inmunosupresor.

Deben evitarse ingestas elevadas de potasio o el uso de diuréticos ahorradores de potasio, así como se deben evitar las preparaciones de origen natural que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de interacciones que conducen a una disminución de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus.

Reacciones adversas:

Alteración isquémica de arterias coronarias, taquicardia; anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, cuadro hemático anormal; temblor, dolor de cabeza, convulsiones, alteración de conciencia, parestesia, disestesia, neuropatía periférica, mareo, dificultad para la escritura, alteración de SN; visión borrosa, fotofobia, alteración ocular; acúfenos; disnea, alteración del parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, resfriado, congestión nasal e inflamación; diarrea, náusea, trastorno inflamatorio gastrointestinal, perforación y úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolor gastrointestinal y abdominal, hinchazón y distensión, diarrea; falla renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteración urinaria, síntomas de la vejiga y uretra; prurito, rash, alopecia, acné, aumento de sudoración; artralgia, calambres musculares, dolor en extremidades y espalda; hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperpotasemia; hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia; nefropatía asociada a virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a virus JC; neoplasia; hipertensión arterial, hemorragias, sucesos tromboembólico e isquémico, alteración vascular periférica o hipotensora; astenia, fiebre, edema, dolor y malestar, aumento de fosfatasa alcalina sérica, aumento de peso; reacción alérgica; alteración de función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular, hepatitis, colangitis; insomnio, ansiedad, confusión, depresión, alteración de humor, pesadillas, alucinación, alteración mental.

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1. Pregunta de investigación

En pacientes receptores de trasplante renal, ¿cuál es la efectividad y seguridad de tacrolimus comparado con ciclosporina o azatioprina para prevención de rechazo agudo del trasplante, supervivencia del injerto a un año, supervivencia a un año, incidencia de eventos adversos e incidencia de retiro del tratamiento?

Población	Pacientes receptores de trasplante renal
Intervención	Tacrolimus
Comparación	Ciclosporina o azatioprina
Resultados	Prevención de rechazo agudo del trasplante, supervivencia del injerto a un año, supervivencia a un año, incidencia de eventos adversos e incidencia de retiro del tratamiento

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces;
T: tiempo.

La pregunta de investigación fue desarrollada teniendo en cuenta las siguientes fuentes de información: registro sanitario INVIMA, Acuerdo 029 de 2011, guías de práctica clínica, reportes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemática y narrativas, estudios de prevalencia/incidencia y carga de enfermedad, libros de texto, consulta con expertos temáticos, sociedades científicas y otros actores clave.

2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia

2.2.1. Criterios de inclusión

2.2.1.1. Población

Estudios cuya población de estudio fueran personas receptoras de trasplante renal

2.2.1.2. Subgrupos

2.2.1.3. Tecnología de interés

Tacrolimus

2.2.1.4. Comparadores

Ciclosporina, azatioprina

2.2.1.5. Desenlace

Prevención de rechazo agudo del trasplante, supervivencia del injerto a un año, supervivencia a un año, incidencia de eventos adversos.

2.2.1.6. Tipo de estudios

Revisiones sistemáticas de la literatura, metanálisis, metanálisis en red

2.2.2. Criterios de exclusión

2.2.2.1. Población

2.2.2.2. Tipo de estudios

Estudios en los cuales las tecnologías de interés son administrados como terapia de inmunosupresión en otro tipo de trasplante. Publicaciones en formato de resumen.

2.3. Metodología

2.3.1. Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la(s) pregunta(s) de evaluación. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura (1). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal previamente entrenado.

2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el tipo de estudio definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes fuentes electrónicas de consulta:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)

Inicialmente se identificaron los términos clave de búsqueda en lenguaje natural a partir de la pregunta(s) en formato PICO.

Posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings - MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta especificidad. Esta estrategia se validó mediante una consulta virtual con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron con restricción de idioma (inglés y español) y fecha de publicación (2010-2013)

Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico, estableciendo auto alertas para la actualización periódica de los resultados.

2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda

Un listado de los estudios incluidos en la evaluación junto con los criterios de elegibilidad fue enviado al grupo de expertos indagando por estudios adicionales publicados o no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad.

Se contactó a los productores de tecnologías pertinentes y se indagó sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual.

2.3.1.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia (Anexo 2). Los resultados de las búsquedas electrónicas y a través de otros métodos fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas.

2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (SN/EP) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes en EndNote X6®. Previamente, se realizó una prueba piloto con las primeras 10 referencias para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias inicialmente elegidas, se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (EP) verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo

2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios fue evaluada de forma pareada por un epidemiólogo clínico (EP) de acuerdo con los criterios AMSTAR (2)

2.3.4. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos y sus hallazgos fueron extraídos por un epidemiólogo clínico (EP), aplicando un formato estándar diseñado en Microsoft Word® (Anexo 4 y 5). Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

2.3.5. Análisis estadístico

La estimación promedio del efecto Odds Ratio (OR) y Riesgo Relativo (RR), así como el intervalo de confianza al 95% (IC 95%), fueron tomados de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

2.3.6. Métodos de síntesis de la evidencia

Para cada comparación y sus respectivos desenlaces (de seguridad y efectividad) se seleccionó el estudio que cumplió con los siguientes criterios: a) disponibilidad de evidencia directa (estudios cabeza a cabeza, con análisis pragmáticos "Intención a Tratar"), b) evidencia de alta calidad, c) no importante heterogeneidad clínica, estadística y metodológica y d) precisión del tamaño del efecto. A partir del (de los) estudio(s) seleccionado(s), se evaluó el cuerpo de la evidencia con el sistema GRADE (3).

2.4. Resultados

2.4.1. Búsqueda de literatura

En el Anexo 3 se detallan los resultados de la búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.

2.4.2. Descripción de los estudios

En los Anexos 4 y 5 se provee el listado de los estudios incluidos y excluidos. Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 7.

Las búsquedas realizadas retribuyeron 47 referencias, de las que fueron evaluadas seis en texto completo, cuatro de ellas se descartaron, una porque tratarse de una publicación en formato de resumen (4), dos, porque no contenían los desenlaces de interés para esta evaluación (5) y otra por baja calidad (6).

2.4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios se presenta en el Anexo 6.

2.4.4. Efectos de las intervenciones

La revisión sistemática publicada por Liu y cols 2012 incluyó 11 estudios, cuatro de los cuales incluyeron pacientes con nefropatía crónica del injerto (CAN por su sigla en inglés), y 7 en los que la población estaba conformada por adultos con nefropatía crónica del injerto y sin ella. El número de participantes fue 838. Los estudios enfocaron su objetivo en la medición de complicaciones cardiovasculares asociadas a la terapia inmunosupresora con tacrolimus o ciclosporina, la calidad de las 11 publicaciones es clasificada como "variada". No hay diferencias significativas en edad y sexo entre los grupos comparados.

Tacrolimus versus ciclosporina en estudios comparativos (sujetos con y sin nefropatía crónica del injerto), no hubo diferencias en las tasas de rechazo agudo de trasplante renal cuando tacrolimus se compara contra ciclosporina (3 estudios, n=264, OR 0.82, IC95% 0.44, 1.53),

Tacrolimus versus ciclosporina en estudios de conversión:

Los resultados para revertir la hipertensión y la hiperlipidemia fueron evidentes al final de un periodo de 6 meses (3 estudios, n=170, p <0.01). Hubo un descenso significativo de los niveles

de creatinina sérica al final de 6 meses de tratamiento con tacrolimus después de la conversión (3 estudios, n=130, descenso de 11% de la línea de base, con un rango de 4 a 18%, $p < 0,05$).

El estudio de Zhang y cols. 2012 (7) muestra que la tasa de rechazo agudo del injerto es mayor entre los grupos en los que se hizo retiro temprano de los esteroides, se incluyeron 15 estudios inicialmente, heterogeneidad ($I^2=40\%$), pero desapareció al retirar un estudio. De los 14 restantes, hubo 7 estudios cuya inmunosupresión fue provista con tacrolimus y 7 estudios con ciclosporina. Al estratificar los estudios por inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), las pruebas para identificar interacción muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas entre tacrolimus y ciclosporina, el estudio reporta el dato del IC95% 0.33, 2.32 de la prueba, sin más información en este punto.

Seguridad

Liu y cols. 2012 (8) presentan que la incidencia general de complicaciones cardiovasculares incluyó dislipidemia, hipertensión, e hiperglicemia. Los resultados muestran evidentes diferencias a favor del tacrolimus, cuando se consideró la incidencia a 12 meses de complicaciones cardiovasculares y de función renal (medida a través de creatinina sérica), sobre la línea de base (4 estudios, n=295, 0.848 versus 1.41 $p=0.03$). Los pacientes con ciclosporina tuvieron un riesgo relativo indirecto de complicaciones cardiovasculares entre dos y tres veces mayor para presentar dislipidemia o hipertensión; los investigadores no encontraron diferencia estadísticamente significativa en la presentación de hiperglicemia tras usar tacrolimus o ciclosporina durante un año posterior al trasplante renal. La toxicidad hepática fue mucho menor en pacientes con tacrolimus (2 estudios, n=267, OR 0.31, 95 % CI 0.14, 0.66).

El riesgo de presentar diabetes de instauración reciente en la publicación de Zhang y cols (7). Fue menor en los grupos de retiro temprano de los esteroides (11 estudios, n=2264, RR 0.52, IC95% 0.34, 0.80), en esta publicación los autores sugieren cierto grado de sesgo de publicación en favor de los estudios que reportan una baja incidencia de diabetes de instauración temprana, por lo tanto, consideran que puede haber sobre estimación del efecto. Para los niveles de colesterol sérico se utilizó como medida el valor sérico absoluto provisto en la última visita de seguimiento, el metanálisis muestra un nivel más bajo de colesterol en el grupo de retiro temprano de esteroides (6 estudios, n=929, Diferencia Ponderada de Medias: -0.19 IC95% -0.35, -0.03).

El metanálisis de Zhang 2012 (7), reporta que no hay diferencias estadísticamente significativas en el desenlace de muerte y pérdida del injerto (14 estudios, n=3352 RR en el modelo de efectos fijos 0.92 IC95% 0.01, 3.79), al hacer análisis de sensibilidad con los estudios de alta calidad, los resultados son consistentes (6 estudios, n=1664, RR para el modelo de efectos fijos 0.73, IC95% 0.43, 1.24). En lo referente a la función retardada del trasplante, se reporta que hay mayor retraso de funcionamiento del injerto en el grupo de los estudios que hicieron

retiro temprano de esteroides (3 estudios, n=865, RR en el modelo de efectos aleatorios 1.33, IC95% 1.02, 1.73).

- **Conclusiones**

Efectividad: en pacientes receptores de trasplante renal, tacrolimus es más efectivo que ciclosporina para reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares a 12 meses y de función renal. No se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de rechazo agudo.

Seguridad: tacrolimus es más seguro que ciclosporina en cuanto a incidencia de toxicidad hepática, aproximadamente 70% menos. No hubo evidencia de comparación directa entre tacrolimus y azatioprina. El retiro temprano de esteroides es seguro, en receptores de trasplante renal que están en terapia inmunosupresora con inhibidores de la ciclosporina (tacrolimus, ciclosporina) sin embargo, un ciclo de esteroides que dure entre 3 y 7 días muestra reducción en la tasa de función retardada del trasplante.

Los hallazgos de las búsquedas aquí reportadas no retribuyeron publicaciones de comparación entre inhibidores de la calcineurina con azatioprina.

Referencias bibliográficas

1. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
2. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):1013-20. Epub 2009/02/24.
3. Brozek J, Oxman A, Schünemann H. GRADEpro Version 3.6 for Windows. 2008.
4. Jesky MD, Sharif A, Borrows RJ. Does conversion from cyclosporine to tacrolimus as secondary prevention provide better outcomes in renal allograft recipients? A meta-analysis. *American Journal of Transplantation*. 2011;11:410.
5. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review. *Pediatric Transplantation*. 2010;14(5):603-13.
6. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(2):825-32.
7. Zhang X, Huang H, Han S, Fu S, Wang L. Is it safe to withdraw steroids within seven days of renal transplantation? *Clin Transplant*. 2013;27(1):1-8.
8. Liu Y, Yang M-S, Yuan J-Y. Immunosuppressant utilization and cardiovascular complications among Chinese patients after kidney transplantation: a systematic review and analysis. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(3):885-92.
9. Witte S, Schmidli H, O'Hagan A, Racine A. Designing a non-inferiority study in kidney transplantation: A case study. *Pharmaceutical Statistics*. 2011;10(5):427-32.

ANEXOS

ANEXO 1. Registros Sanitarios vigentes de tacrolimus

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
1	INVIMA 2008M- 0007852	PROGRAF MR ® XL Cápsulas de liberación prolongada de 1 mg	<p>Forma Farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Via de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja x blíster PVC 50 y 100 cápsulas</p>	<p>Profilaxis del rechazo de órganos en sujetos que reciben trasplante alogénicos de hígado, riñón y corazón. El Prograf MR mr puede usarse con corticosteroides adrenales. Se ha demostrado la eficacia y seguridad de Prograf MR mr en combinación con el mmf en receptores de novo de trasplante renal. El tacrolimus administrado como Prograf MR es seguro y efectivo en los receptores de novo de trasplante cardíaco. El Prograf MR mr ha sido usado con seguridad en combinación con mmf o azatioprina y/o esteroides en estudios clínicos en receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón. Los pacientes pueden convertirse de Prograf MR a Prograf MR mr administrado sobre una base de dosis diaria total de 1:1(mg:mg) para alcanzar las concentraciones aprobadas de tacrolimus en sangre.</p>	JANSSEN CILAG S.A.
2	INVIMA 2004M- 0003530	PROGRAF MR Solucion inyectable de 5mg/ml	<p>Forma Farmacéutica: Solución inyectable</p> <p>Concentración : 5mg/mL</p> <p>Via de administración: Intravenosa</p> <p>Presentación: Caja con ampolla de vidrio de diferente contenido</p>	<p>Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado. Se recomienda que el producto sea usado concomitantemente con corticosteroides. Debido al riesgo de anafilaxis la solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no puedan ingerir cápsulas. Trasplante cardíaco. Trasplante cardíaco</p>	JANSSEN CILAG S.A.
3	INVIMA 2008M- 0007851	PROGRAF MR ® XL Càpsulas de liberacion prolongada de 0,5mg	<p>Forma Farmacéutica CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA</p> <p>Concentración : 0,5mg</p> <p>Via de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p>	<p>Profilaxis del rechazo de órganos en sujetos que reciben trasplante alogénicos de hígado, riñón y corazón. El Prograf MR mr puede usarse con corticosteroides adrenales. Se ha demostrado la eficacia y seguridad de Prograf MR mr en combinación con el mmf en receptores de novo de trasplante renal. El tacrolimus administrado como Prograf MR Es seguro y efectivo en los receptores de novo de trasplante cardíaco. El Prograf MR mr ha sido usado con seguridad en combinación con mmf o azatioprina y/o esteroides en estudios clínicos en</p>	JANSSEN CILAG S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			Caja x blíster PVC 50 cápsulas	receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón. Los pacientes pueden convertirse de Prograf MR a Prograf MR mr administrado sobre una base de dosis diaria total de 1:1(mg:mg) para alcanzar las concentraciones aprobadas de tacrolimus en sangre.	
4	INVIMA 2012M-0013351	PROGRAF MR ® XL Cápsulas de liberación prolongada	<p>Forma Farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada de 5mg</p> <p>Concentración : 3mg</p> <p>Via de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja x blíster PVC 30 cápsulas</p>	<p>Profilaxis del rechazo de órganos en sujetos que reciben trasplante alogénicos de hígado, riñón y corazón. El Prograf MR mr puede usarse con corticosteroides adrenales. Se ha demostrado la eficacia y seguridad de Prograf MR mr en combinación con el mmf en receptores de novo de trasplante renal. El tacrolimus administrado como Prograf MR es seguro y efectivo en los receptores de novo de trasplante cardíaco. El Prograf MR mr ha sido usado con seguridad en combinación con mmf o azatioprina y/o esteroides en estudios clínicos en receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón. Los pacientes pueden convertirse de Prograf MR a Prograf MR mr administrado sobre una base de dosis diaria total de 1:1(mg:mg) para alcanzar las concentraciones aprobadas de tacrolimus en sangre.</p>	JANSSEN CILAG S.A.
5	INVIMA 2008M-0007912	PROGRAF MR ® XL Cápsulas de liberación prolongada de 5mg	<p>Forma Farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada de 5mg</p> <p>Concentración : 5mg</p> <p>Via de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja x blíster PVC 30 cápsulas</p>	<p>Profilaxis del rechazo de órganos en sujetos que reciben trasplante alogénicos de hígado, riñón y corazón. El Prograf MR mr puede usarse con corticosteroides adrenales. Se ha demostrado la eficacia y seguridad de Prograf MR mr en combinación con el mmf en receptores de novo de trasplante renal. El tacrolimus administrado como Prograf MR es seguro y efectivo en los receptores de novo de trasplante cardíaco. El Prograf MR mr ha sido usado con seguridad en combinación con mmf o azatioprina y/o esteroides en estudios clínicos en receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón. Los pacientes pueden convertirse de Prograf MR a Prograf MR mr administrado sobre una base de dosis diaria total de 1:1(mg:mg) para alcanzar las concentraciones aprobadas de tacrolimus en sangre.</p>	JANSSEN CILAG S.A.
6	INVIMA 2004M-0003578	PROGRAF MR Cápsulas 1mg	<p>Forma Farmacéutica: Cápsulas duras</p> <p>Concentración : 1mg</p> <p>Via de administración: Oral</p>	<p>Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado. Se recomienda que el producto sea usado concomitantemente con corticosteroides. Debido al riesgo de anafilaxia la solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no puedan ingerir cápsulas.</p>	JANSSEN CILAG S.A.

Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
		<p>Presentación:</p> <p>Caja x blíster PVC 30 cápsulas</p>	Trasplante cardiaco.	
7	INVIMA 2004M-0003546 PROGRAF MR Cápsulas 1mg	<p>Forma Farmacéutica: Cápsulas duras</p> <p>Concentración : 5mg</p> <p>Via de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja x blíster PVC 50 y 100 cápsulas</p>	<p>Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado. Se recomienda que el producto sea usado concomitantemente con corticosteroides. Debido al riesgo de anafilaxis la solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no puedan ingerir cápsulas.</p> <p>Trasplante cardiaco.</p>	JANSSEN CILAG S.A.
8	INVIMA 2011M-0012249 TACROLIMUS 1 MG Cápsulas	<p>Forma Farmacéutica: Cápsulas</p> <p>Concentración : 1 mg</p> <p>Via de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja x blíster diferentes contenidos</p>	<p>Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado. Se recomienda que el producto sea usado concomitantemente con corticosteroides. Debido al riesgo de anafilaxis la solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no puedan ingerir cápsulas.</p> <p>Trasplante cardiaco.</p>	SANDOZ GMBH
9	INVIMA 2011M-0012211 TACROLIMUS 5 mg Cápsulas	<p>Forma Farmacéutica: Cápsulas</p> <p>Concentración : 5mg</p> <p>Via de administración: Oral</p> <p>Presentación:</p> <p>Caja x blíster diferentes contenidos</p>	<p>Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado. Se recomienda que el producto sea usado concomitantemente con corticosteroides. Debido al riesgo de anafilaxis la solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no puedan ingerir cápsulas.</p> <p>Trasplante cardiaco.</p>	SANDOZ GMBH

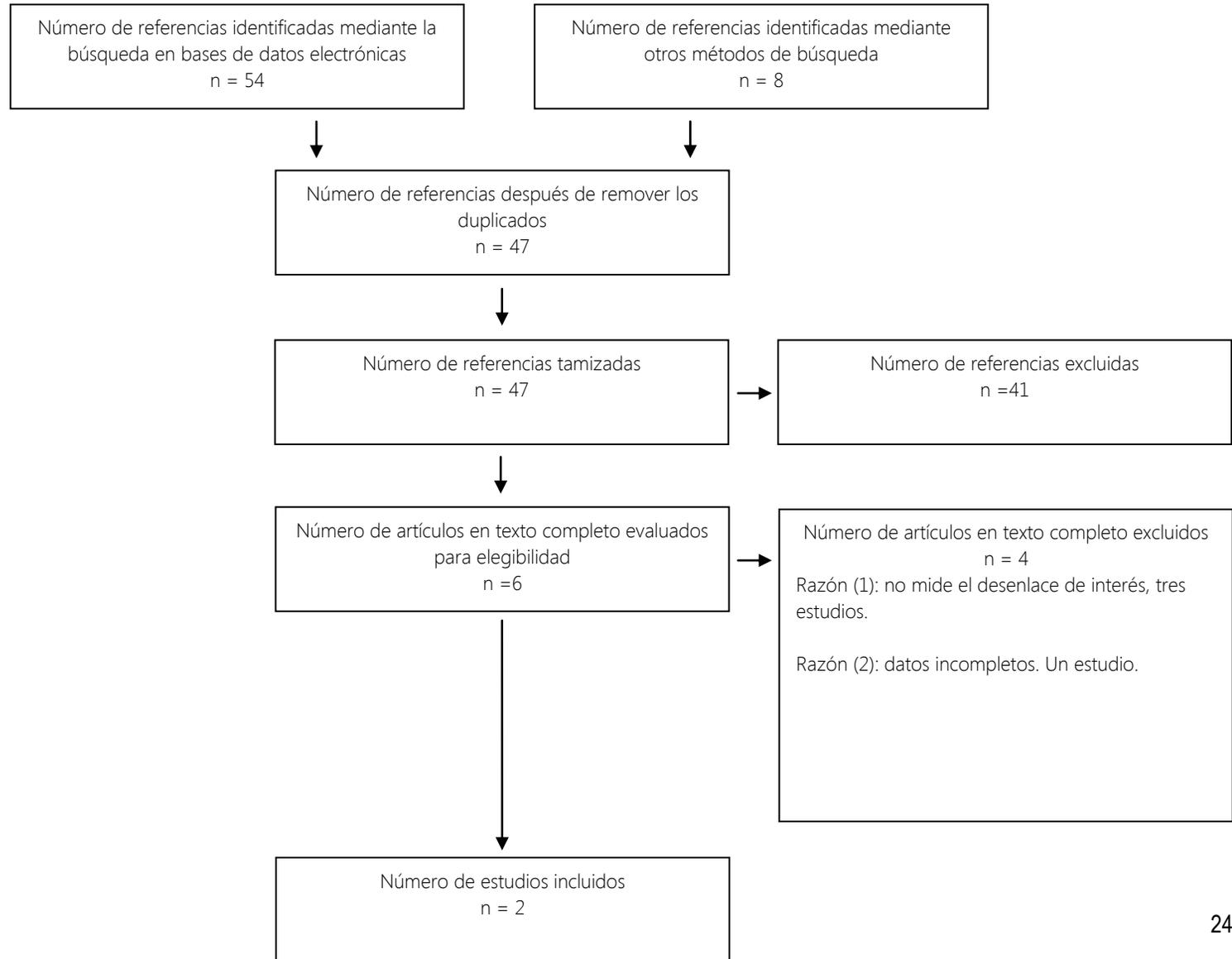
ANEXO 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	20-06-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	No
Otros límites	Filtro metodológico para revisiones sistemáticas con alta especificidad
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Kidney Transplantation/ (80277) 2 (kidney adj5 transplant\$.tw. (32357) 3 (kidney adj5 allotransplant\$.tw. (227) 4 (kidney adj5 homotransplant\$.tw. (116) 5 (kidney adj5 retransplant\$.tw. (163) 6 (transplant\$ adj5 renal).tw. (43617) 7 (renal adj5 homotransplant\$.tw. (345) 8 (graft\$ adj5 kidney).tw. (5319) 9 or/1-8 (94359) 10 exp Tacrolimus/ (13938) 11 tacrolimus.tw. (11818) 12 or/10-11 (18211) 13 exp Cyclosporine/ (27815) 14 cyclosporin\$.tw. (44871) 15 exp Azathioprine/ (13766) 16 azathioprine.tw. (12832) 17 or/13-16 (65327) 18 9 and 12 and 17 (2768) 19 limit 18 to (yr="2010 -Current" and "reviews (maximizes specificity)") (12)
# de referencias identificadas	12
# de referencias sin duplicados	11

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	20-06-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	No
Otros límites	Filtro metodológico para revisiones sistemáticas con alta especificidad
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 'kidney transplantation'/exp (107,249) #2 (kidney NEAR/5 transplant*):ab,ti (41,767) #3 (kidney NEAR/5 allotransplant*):ab,ti (304) #4 (kidney NEAR/5 homotransplant*):ab,ti (116) #5 (kidney NEAR/5 retransplant*):ab,ti (229) #6 (transplant* NEAR/5 renal):ab,ti (53,932) #7 (renal NEAR/5 homotransplant*):ab,ti (369) #8 (graft* NEAR/5 kidney):ab,ti (7,027) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (120,049) #10 'tacrolimus'/exp (48,490) #11 tacrolimus:ab,ti (15,972) #12 #10 OR #11 (49,350) #13 'cyclosporin'/exp (61,522) #14 cyclosporin*:ab,ti (52,912) #15 'azathioprine'/exp (70,119) #16 azathioprine:ab,ti (16,772) #17 #13 OR #14 OR #15 OR #16 (141,315) #18 #9 AND #12 AND #17 (7,818) #19 #9 AND #12 AND #17 AND ([cochrane review]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2014]/py (42)</p>
# de referencias identificadas	42
# de referencias sin duplicados	36

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	25-06-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	No
Otros límites	Filtro metodológico para revisiones sistemáticas con alta especificidad
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees (3143) #2 MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees (1088) #3 MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees (2110) #4 MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees (1021) #5 #3 or #4 (2780) #6 #1 and #2 and #5 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0

ANEXO 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



ANEXO 4. Listado de estudios incluidos.

Liu Y, Yang M-S, Yuan J-Y. Immunosuppressant utilization and cardiovascular complications among Chinese patients after kidney transplantation: a systematic review and analysis. *Int Urol Nephrol*. 2012 Jun;45 (3):885-92. PubMed PMID: 23065431. English.(8)

Zhang X, Huang H, Han S, Fu S, Wang L. Is it safe to withdraw steroids within seven days of renal transplantation? (7).

ANEXO 5. Listado de estudios excluidos

Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review (5).

Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review (6).

Witte S, Schmidli H, O'Hagan A, Racine A. Designing a non-inferiority study in kidney transplantation: A case study. (9)

Jesky MD, Sharif A, Borrows RJ. Does conversion from cyclosporine to tacrolimus as secondary prevention provide better outcomes in renal allograft recipients? A meta-analysis (4).

ANEXO 6. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).

Criterio	Liu 2012	Zhang 2012
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> • La pregunta de investigación. • Los criterios de inclusión. 	Si	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? <ul style="list-style-type: none"> • Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos. • Un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	No	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? <ul style="list-style-type: none"> • La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. • El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). • Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. • Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	Si	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? <ul style="list-style-type: none"> • Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. • Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. 	Si	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? <ul style="list-style-type: none"> • Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos. 	Si	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? <ul style="list-style-type: none"> • Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. • Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Si	Si

Criterio	Liu	Zhang 2012
	2012	
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? <ul style="list-style-type: none"> Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión). Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Si	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? <ul style="list-style-type: none"> Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	Si	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? <ul style="list-style-type: none"> Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Si	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? <ul style="list-style-type: none"> La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	No	Si
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? <ul style="list-style-type: none"> Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	No	No
Calidad global†	8 (alta)	10 (alta)

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

ANEXO 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

	Liu 2012	Zhang 2012
Tipo de revisión	Sistemática	Sistemática y metanálisis
Población	Estudios que incluyen adultos con trasplante renal con nefropatía crónica del injerto y sin nefropatía crónica del injerto.	Ensayos clínicos aleatorizados que incluyen adultos receptores de trasplante renal.
Comparaciones (intervención vs. comparador)	Tacrolimus versus ciclosporina	Ciclosporina+micofenolato+esteroides versus tacrolimus+micofenolato+esteroides.
Desenlaces (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento) y número de estudios incluidos	Complicaciones cardiovasculares	Rechazo agudo del injerto, rechazo agudo confirmado por biopsia, muerte, pérdida del injerto, funcionamiento del injerto.
Diseño y número de estudios incluidos	Ensayos clínicos y estudios observacionales. Once estudios.	Ensayos clínicos aleatorizados. Quince estudios
Bases de datos consultadas	Medline y Chinese Biomedical Literatura Database.	Medline, EMBASE, Cochrane Library,
Fuentes de literatura gris	No reportadas	Búsqueda manual de estudios no publicados, contacto con agencia farmacéuticas.
Fecha de búsqueda	No reportada	No reportada
Rango de fecha de búsqueda	1999-2012	1979 – no está reportada la fecha de cierre.
Restricciones de lenguaje	Inglés	No reportado
Otros límites empleados	No reportados	Solamente se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados.
Subgrupos	Pacientes receptores de trasplante renal con nefropatía crónica del injerto.	Pacientes receptores de trasplante renal
Fuente de financiación	No reportada	No reportada
Conclusiones	Tacrolimus muestra mayor efectividad que ciclosporina en inmunosupresión, pero ambos causan desórdenes metabólicos incluyendo complicaciones cardiovasculares.	Los resultados de este estudio proporcionan evidencia de seguridad de los esquemas de retiro temprano de esteroides. Sin embargo para evitar la incidencia de función retardada del injerto, no deben ser administrados por un tiempo menor de tres días. La efectividad del tacrolimus fue superior comparado con la ciclosporina.