

TECNOLOGÍA EN SALUD DE INTERÉS

Tacrolimus

1. RESUMEN

Título del reporte: Efectividad y seguridad de tacrolimus comparado contra ciclosporina, azatioprina como inmunosupresión primaria en receptores de trasplante renal.

Información general de la tecnología: tacrolimus es un medicamento inmunosupresor, empleado en la profilaxis del rechazo de órganos, generalmente en combinación con otros medicamentos. Inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del implante, además 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. La tecnología cuenta con registro sanitario para la indicación.

Autores: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Declaración de conflictos de intereses: se 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 del proceso, por lo que se asume que el proceso de evaluación de la tecnología fue desarrollada de forma transparente e imparcial.

Pregunta en formato PICO: 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

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 comparaciones entre inhibidores de la calcineurina con azatioprina.

- Costo-efectividad: no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTO-EFECTIVIDAD

Población afectada en Colombia: 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.

Definición y Gravedad de la enfermedad: la Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una entidad caracterizada por la pérdida gradual de la función renal, se considera que está en fase terminal cuando la capacidad renal llega al 10%. Los tratamientos para sustituir el inadecuado funcionamiento renal están: la diálisis (peritoneal y hemodiálisis) y el trasplante renal. El trasplante de riñón es una alternativa que evita la diálisis y puede prolongar la duración de la vida. El objetivo central en el trasplante de órganos sigue siendo la supresión del rechazo del injerto, por esta razón, el uso de medicamentos inmunosupresores es clave para conseguir una inmunosupresión intensa los primeros días posterior al trasplante. La inmunosupresión se puede lograr por el agotamiento, desvío del tráfico o por bloqueo de las vías de respuesta de los linfocitos. Actualmente, existe gran variedad de combinación de medicamentos. El progreso en el control del rechazo temprano, tardío y control de las infecciones ha mejorado tanto la supervivencia de los pacientes como el funcionamiento del injerto. En pacientes receptores de trasplante renal se mejoran las tasas de filtración glomerular en el posoperatorio temprano, sin embargo la tasa de pérdida tardía del injerto sigue siendo alta y es una de las principales causas de insuficiencia renal terminal.

Resumen de la evidencia (incluyendo calidad de la evidencia): se encontraron 47 referencias, de las cuales fueron incluidas dos revisiones sistemáticas Liu y cols 2012 y Zhang y cols 2012.

Efectividad: la revisión sistemática incluida, publicada por Liu y cols (2012) mostró que, aunque no hubo diferencias en las tasas de rechazo agudo de trasplante renal entre tacrolimus y ciclosporina (OR 0,822, IC95% 0,440-1,533), sí fueron evidentes las 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). No se encontró evidencia directa de comparación entre tacrolimus y azatioprina, por lo que no hay claridad de las diferencias en efectividad entre ellas.

El estudio de Zhang y cols. 2012, 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: 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 (OR 0.310, 95 % CI 0.141–0.669).

Nota: esta ficha resumen no presenta las referencias bibliográficas, estas se encuentran en el informe técnico final.