



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*

## **Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario)**

**Tacrolimus (cápsulas) para pacientes  
pediátricos y adultos con glomerulopatía  
membranosa refractaria**

**Reporte No. 11**

**Diciembre 2020**

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Autores**

Cantor-Cruz Francy. Psicóloga. Candidata a Magíster en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

León Guzmán Érika. Odontóloga. Especialista en Epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

### **Revisores**

María Constanza Velandia. Química Farmacéutica. MSc Efectividad Clínica. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

### **Agradecimientos**

Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial

### **Entidad que solicita el estudio**

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de actualización de metodologías que contribuyan a la reglamentación e implementación de políticas, planes y programas relacionados con tecnologías en salud.

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

### **Conflictos de interés**

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

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

### **Derechos de autor**

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

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

### **Consideraciones técnicas**

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Citación**

Cantor-Cruz F, León-Guzmán E. Estudio técnico de Tacrolimus (cápsulas) para pacientes pediátricos y adultos con glomerulopatía membranosa refractaria. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)

[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co) © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

## Tacrolimus

### 1. Descripción del medicamento

**Principio activo del medicamento:** tacrolimus

**Forma farmacéutica:** cápsula dura

**Concentración:** 0.5 mg, 1 mg, 5 mg

**Vía de administración:** oral

**Indicación INVIMA:** profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón, hígado o corazón. Tratamiento del rechazo de trasplante resistente a terapia con otros medicamentos inmunosupresores.

**Uso UNIRS:** tratamiento para glomerulopatía membranosa refractaria

### 2. Pregunta de investigación

¿Es Tacrolimus en cápsulas efectivo y seguro para pacientes pediátricos y adultos con glomerulopatía membranosa refractaria?

<b>Población</b>	Pacientes pediátricos y adultos con glomerulopatía membranosa refractaria
<b>Intervenciones</b>	Tacrolimus
<b>Comparador</b>	Cuidado estándar
<b>Desenlaces</b>	Efectividad/Eficacia: Tasa de remisión Seguridad: Eventos adversos

### 3. Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada y exhaustiva en bases de datos electrónicas: MEDLINE (vía ovid), EMBASE (vía ovid), LILACS, Cochrane Library, Epistemonikos), en literatura gris (opengrey) y la estrategia de bola de nieve. Utilizando como términos clave “tacrolimus”, “refractory membranous nephrotic syndrome” y “resistant membranous nephrotic syndrome”; la búsqueda se limitó a los últimos 5 años. Los resultados se restringieron a los idiomas: inglés y español.

En los registros identificados, se eliminaron los duplicados y las publicaciones restantes fueron tamizadas por título y resumen por un investigador; la selección de los estudios se realizó de acuerdo a los criterios de elegibilidad predefinidos, aquellos seleccionados se revisaron en texto completo. La calidad metodológica no fue evaluada. Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de los hallazgos obtenidos.

## **4. Resultados**

### **Síntesis de la evidencia**

Como resultado de la búsqueda exhaustiva, en este resumen de evidencia se incluyó una revisión sistemática con meta análisis (1) en población pediátrica y un ensayo clínico prospectivo en población adulta. Los resultados de cada estudio se describen a continuación:

La revisión sistemática publicada en 2018, incluyó cuatro estudios autocontrolados, tres ensayos clínicos controlados (ECA) y 1 estudio de cohorte comparativo. En total se involucraron 383 pacientes y 354 controles menores de 18 años, con síndrome nefrótico refractario (PRNS), incluidos síndrome nefrótico sensible a esteroides (SDNS) y síndrome nefrótico resistente a los esteroides (SRNS). La intervención fue tacrolimus (TAC) en diferentes esquemas de dosis (0,1-0,2 mg/kg; 0,1 mg/kg dos veces al día; 0,1 mg/kg por día dividido en dos dosis; 0,10 mg/kg por día; comparada con micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida y ciclosporina A.

Los resultados mostraron que en los 4 estudios autocontrolados, el tratamiento con TAC redujo significativamente la proporción de proteína en orina a creatinina (diferencia media = -5,78, IC del 95% = -8,00-3,55,  $P < 0,00001$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la albúmina sérica y la tasa de filtración glomerular (diferencia media = 0,96, IC del 95% = -0,14-2,07,  $P = 0,09$ ; y diferencia media = -8,95, IC del 95% = -29,92-12,01,  $P = 0,40$ , respectivamente).

A comparación con el micofenolato de mofetilo y la ciclofosfamida, el TAC logró tasas más altas de remisión completa (cociente de riesgo = 1,79, IC del 95% = 1,11-2,90,  $P = 0,02$  y cociente de riesgo = 3,07, IC del 95% = 1,78-5,29,  $P < 0,0001$ , respectivamente. En comparación con la ciclosporina A, no se determinó una diferencia significativa en la tasa de remisión completa (cociente de riesgos = 1,31, IC del 95% = 0,51-3,40,  $p = 0,57$ ); sin embargo, el TAC redujo significativamente los eventos adversos de nefrotoxicidad e hipertrichosis (cociente de posibilidades = 0,25, IC del 95% = 0,08-0,74,  $P = 0,01$  y razón de probabilidades = 0,00, IC del 95% = 0,00-0,02,  $P < 0,00001$ , respectivamente).

El ensayo clínico prospectivo no tuvo comparador e involucró a 14 pacientes entre 14 a 65 años, que evaluó el uso de tacrolimus con una dosis inicial de 0,05 mg / kg / d, dividido en 2 dosis a intervalos de 12 horas, y la dosis se ajustó para alcanzar las concentraciones mínimas en sangre objetivo de 5 a 10 ng/ml durante los primeros 6 meses y luego se reduce a niveles mínimos objetivo de 4 a 6 ng/mL durante los siguientes 6 meses, comparado en pacientes con nefropatía membranosa y falta de respuesta al tratamiento (remisión completa [RC] o remisión parcial [PR]). Todos los agentes inmunosupresores anteriores se suspendieron durante al menos 1 mes antes de iniciar el estudio.

Los resultados muestran que en los primeros 6 meses de terapia, la remisión completa se logró en 8 (57,1%) pacientes, lo que arrojó una tasa de respuesta global (RC o RP) del 85,7%, entre ellos 2 fueron tratados con cyclosporine A (CsA) antes. Para los resultados secundarios, la proteinuria (transformada logarítmica), la albúmina sérica, el colesterol y los triglicéridos mejoraron significativamente en comparación con la línea de base ( $P < 0,001$ ,  $P < 0,001$ ,  $P < 0,002$ ,  $P < 0,01$ , respectivamente). La proteinuria disminuyó significativamente al final del primer mes (en 42,0% a 13,2%,  $P < 0,02$ ). La albúmina sérica aumentó significativamente al mismo tiempo (en un 15,2% a 4,5%,  $P < 0,01$ ), y los niveles de colesterol y triglicéridos mejoraron en 6 meses en comparación con los valores iniciales. En los pacientes que alcanzaron RC o RP, el nivel mínimo efectivo en sangre y la dosis media de TAC fueron  $5,5 \pm 3,6$  ng / ml y  $5,4 \pm 1,7$  mg / d durante los primeros 6 meses de tratamiento. El tiempo medio de respuesta fue de  $28,0 \pm 7,0$  días.

Al final de los 12 meses de seguimiento, 1 paciente que logró la remisión durante los primeros 6 meses experimentó una recaída. Cinco (35,7%) pacientes lograron RC, y RP se logró en 6 (42,9%) pacientes, lo que arroja una tasa de respuesta global del 78,6%. La proteinuria (transformada logarítmica), la albúmina sérica, el colesterol y los triglicéridos mejoraron significativamente en comparación con la línea de base al final de los 12 meses ( $P < 0,001$ ;  $P < 0,001$ ;  $P < 0,002$  y  $P < 0,01$ , respectivamente). La eGFR, la creatinina sérica y la presión arterial no cambiaron significativamente durante el período de estudio. En comparación con los datos al final de los 6 meses, no hubo cambios significativos en la proteinuria, la albúmina sérica, el colesterol, los triglicéridos, la TFGe y la creatinina sérica, al final de los 12 meses. Durante el período de tratamiento subsiguiente de 6 meses, el nivel mínimo efectivo en sangre y la dosis media de TAC fueron  $4,6 \pm 1,4$  ng / mL y  $3,8 \pm 1,3$  mg / d.

En cuanto a los eventos adversos, se presentaron infección de las vías respiratorias superiores en dos casos (% 14,2), Temblor de la mano en un caso (% 7,1), Hiperglucemia (glucosa plasmática en ayunas (6,1 mmol / L) en un caso (% 7,1), Muerte súbita en un caso (% 7,1), Diarrea en un caso (% 7,1). La paciente de sexo femenino de 60 años que presentó muerte súbita, padecía hipoalbuminemia severa por síndrome nefrótico desde hacía más de 3 años. Cuando ocurrió la muerte súbita, acababa de inscribirse en este estudio durante 1,5 meses, todavía en el estado de no remisión. Se pensó que la causa especulada de muerte súbita era secundaria a embolia pulmonar, que estaba relacionada con la complicación de hipoalbuminemia persistente de la NMI y no de la terapia con TAC.

## 6. Agencias sanitarias

### FDA

En consulta realizada el 03 de diciembre del 2020 a través de la página web de la Food & Drug Administration, el tacrolimus no tiene uso designado de medicamento huérfano para uso en glomerulopatía membranosa refractaria(3). En revisión en la plataforma UpToDate(Lexicomp, de Estados Unidos en la sección Drug Information (Lexicomp) no se reconoce el medicamento tacrolimus con uso “off label” en glomerulopatía membranosa refractaria(4).

## EMA

El portal web de la European Medicines Agency fue consultado el 03 de diciembre del 2020. A través de la sección “Medicines” no se encontró información relacionada con el uso de tacrolimus para uso en glomerulopatía membranosa refractaria.

## 5. Conclusiones

En conclusión, en cuanto a la efectividad en pacientes pediátricos los hallazgos muestran que el tratamiento con tacrolimus logró tasas más altas de remisión completa a comparación del micofenolato de mofetilo y la ciclofosfamida, aunque no hubo diferencias estadísticas significativas a comparación de ciclosporina A. En cuanto a la seguridad, los hallazgos muestran que el tratamiento con tacrolimus redujo significativamente los eventos adversos de nefrotoxicidad e hipertricosis.

En pacientes adultos, los resultados muestran que en los primeros 6 meses de terapia, se tuvo una tasa de respuesta global (RC o PR) del 85,7%. Para los resultados secundarios, la proteinuria (transformada logarítmica), la albúmina sérica, el colesterol y los triglicéridos mejoraron significativamente en comparación con la línea de base. La proteinuria disminuyó significativamente al final del primer mes, y la albúmina sérica aumentó significativamente al mismo tiempo; los niveles de colesterol y triglicéridos mejoraron en 6 meses en comparación con los valores iniciales. En los pacientes que alcanzaron RC o PR, el nivel mínimo efectivo en sangre y la dosis media de TAC fueron  $5,5 \pm 3,6$  ng / ml y  $5,4 \pm 1,7$  mg / d durante los primeros 6 meses de tratamiento. El tiempo medio de respuesta fue de  $28,0 \pm 7,0$  días.

Al final de los 12 meses de seguimiento, un paciente que logró la remisión durante los primeros 6 meses experimentó una recaída, se tuvo en total una tasa de respuesta global del 78,6%. La proteinuria (transformada logarítmica), la albúmina sérica, el colesterol y los triglicéridos mejoraron significativamente. La eGFR, la creatinina sérica y la presión arterial no cambiaron significativamente durante el período de estudio. En comparación con los datos al final de los 6 meses, no hubo cambios significativos en la proteinuria, la albúmina sérica, el colesterol, los triglicéridos, la TFG<sub>e</sub> y la creatinina sérica, al final de los 12 meses. Durante el período de tratamiento subsiguiente de 6 meses, el nivel mínimo efectivo en sangre y la dosis media de TAC fueron  $4.6 \pm 1.4$  ng / mL y  $3.8 \pm 1.3$  mg / d.

Los eventos adversos presentados fueron: infección de las vías respiratorias superiores, temblor de la mano en un caso, hiperglucemia, diarrea, y muerte súbita en un caso secundaria a embolia pulmonar, que estaba relacionada con la complicación de hipoalbuminemia persistente de la NMI y no de la terapia con TAC.

**Puntos clave de la evidencia:** El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un click o el sitio web del Instituto de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA) para obtener información actualizada.

**Acerca de este resumen de evidencia**

Los resúmenes de evidencia para medicamentos UNIRS sintetizan la evidencia publicada para fármacos seleccionados sin uso clínico aprobado que se consideran importantes para el Ministerio de Salud, donde no existen alternativas terapéuticas autorizadas y clínicamente apropiadas. Los resúmenes proporcionan información para el INVIMA con el fin de apoyar la construcción y actualización de indicaciones.

Los resúmenes apoyan la toma de decisiones sobre el uso de un medicamento UNIRS para un paciente individual, donde hay buenas razones clínicas para su uso, generalmente cuando no hay un medicamento con registro para la afección que requiere tratamiento, o el medicamento con registro no es apropiado para ese individuo.

Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo, este resumen no es una guía de práctica clínica.

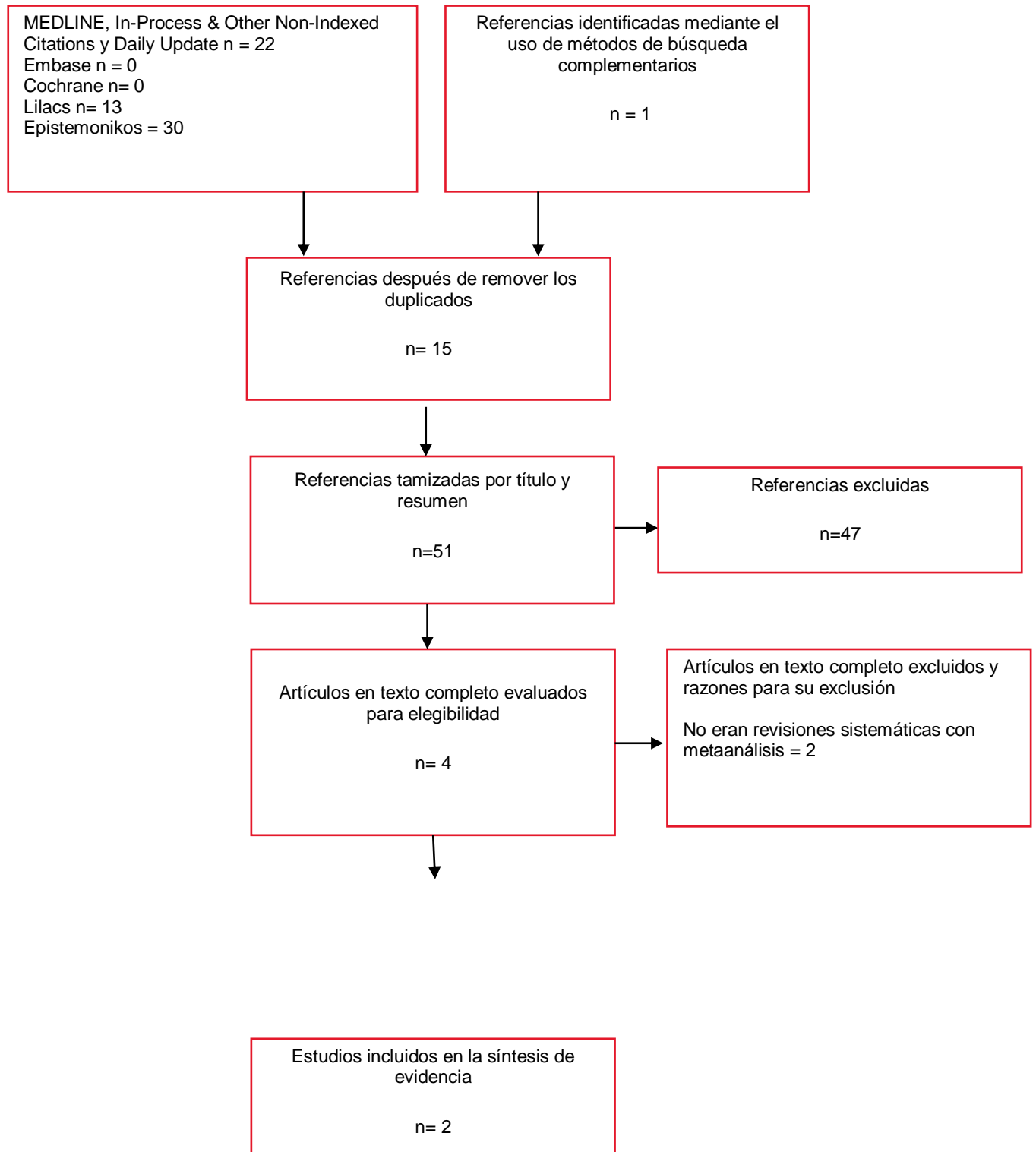


## 6. Referencias

1. Wang D, Chen X, Li Z. Efficacy and safety of tacrolimus in treating pediatric refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(7):6436-6444 [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Efficacy-and-safety-of-tacrolimus-in-treating-a-Wang-Chen/b84196fb187b4ca6bd289f19fcaa91e2de0b22b0>
2. Chen W., Liu Q, Liao Y, Yang Z, Chen J et al. Outcomes of Tacrolimus Therapy in Adults With Refractory Membranous Nephrotic Syndrome: A Prospective, Multicenter Clinical Trial. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2013;345(2):81-87. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31824ce676>
3. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
4. Wolters Kluwer. UpToDate ® [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/home>

## 7. Anexos

### Anexo 1. Diagrama PRISMA





Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

***Evidencia que promueve Confianza***



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



Carrera 49 a No. 91 - 91  
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)