



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

INFORME TECNICO N° 14 - 2007

Tacrolimus 1mg cápsula

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Ciclosporina 100 mg/ml sol orl Ciclosporina 50 mg/ml iny
ATC/DCI: ³	L04AA05 Tacrolimus: Agente Inmunosupresor Selectivo
DDD: ³	5mg vía oral. 5mg vía parenteral.
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ²	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Abril 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Rechazo agudo de trasplante renal

INTRODUCCION

- El trasplante renal es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con enfermedad renal terminal¹². En el mundo desarrollado hay aproximadamente 280 pacientes por millón de habitantes (PMH) con un trasplante renal funcional, cifra que ha aumentado a lo largo de los años. La tasa de trasplante es de alrededor de 30 pacientes PMH y entre 30% a 40% de los órganos trasplantados provienen de donantes vivos. La supervivencia del trasplante más allá de 5 años ha permanecido sin cambios desde los años setenta, con una disminución promedio anual del 5%¹².
- Las listas de espera para trasplantes continúan en ascenso porque la demanda excede la disponibilidad de órganos; por ello, las estrategias para aumentar la disponibilidad de órganos donados y para prolongar la supervivencia de los alotrasplantes renales se han convertido en las prioridades del trasplante renal¹².
- El riesgo de muerte después del trasplante renal es alto durante los primeros 100 días post-trasplante, cuando se compara con pacientes que son mantenidos en tratamiento con diálisis; sin embargo, después de los 100 días, el riesgo total de muerte cae a menos que los pacientes con diálisis en lista de espera para un transplante renal. La mortalidad después del trasplante es un componente del criterio de valoración compuesto, no obstante, este no puede ser usado como un criterio solitario, ya que pocas muertes ocurren durante el primer año²⁰.
- La actual supervivencia del injerto renal a los 5 años después del trasplante de cadáveres es aproximadamente 65% y la supervivencia funcional del injerto (después de la muerte) a los 5 años es aproximadamente del 75%. En este sentido, una propuesta para valorar las nuevas terapias es mediante criterios de valoración compuestos que combinan los criterios convencionales (pérdida del injerto, rechazo agudo, muerte) con los nuevos criterios (función renal, histología renal); de acuerdo a ello, se considera que la supervivencia del injerto/paciente por cinco años es un criterio definitivo²⁰.
- Muchos factores influyen en el resultado del trasplante, pues en ausencia de una inmunosupresión efectiva, los órganos trasplantados experimentan un daño progresivo mediado por el sistema



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

inmune (rechazo). El tratamiento inmunosupresor estándar consta de un régimen de inducción inicial y de regímenes de mantenimiento para prevenir el rechazo, con ciclos cortos de tratamiento inmunosupresor más intensivo para tratar los episodios de rechazo agudo¹².

- Los protocolos estándar en uso incluyen habitualmente tres grupos de fármacos, cada uno dirigido a una localización de la activación de los linfocitos T o de la cascada de proliferación, que son factores fundamentales en el proceso de rechazo: los inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina, Tacrolimus), los fármacos antiproliferativos (azatioprina, mofetil micofenolato) y los esteroides (prednisolona). Aún se desconoce si los nuevos regímenes son inmunosupresores más específicos o sencillamente más potentes¹².
- La OMS recomienda que los inmunosupresores se pueden utilizar sólo cuando se disponga de recursos adecuados, con el cuidado de un especialista y un soporte técnico; que incluyan experiencia específica, precisión diagnóstica, individualización de la dosis y equipos especiales^{1,4}.

FARMACOLOGIA

- Tacrolimus es un antibiótico macrólido producido por el *Streptomyces tsukubaensis*. Este medicamento suprime la respuesta inmune humoral (anticuerpos) y la mediada por células, este compuesto es químicamente distinto a la ciclosporina pero ambos agentes proporcionan similares efectos inmunosupresores⁴.
- Luego de la administración del Tacrolimus se ha observado una biodisponibilidad absoluta de 17% en pacientes adultos trasplantados renales y de 31% en pacientes pediátricos con trasplante de hígado, 99% de Tacrolimus se une a proteínas plasmáticas, se metaboliza en hígado en 98 a 99% y genera metabolitos activos, tiene una excreción renal mínima e incluso menos del 1% de la dosis oral o intravenosa de Tacrolimus es excretado en la orina sin cambios⁴.
- La administración de Tacrolimus en trasplante renal se inicia dentro de las 24 horas del trasplante, siendo la dosis por vía oral de 200-300mcg/kg/día dividido en 2 dosis c/12h^{4,7}, el ajuste de la dosis está basado en la respuesta clínica, niveles séricos y tolerabilidad⁴. Las bajas dosis de Tacrolimus pueden ser adecuadas para la terapia de mantenimiento en pacientes trasplantados. La monitorización de las concentraciones de Tacrolimus en sangre, es esencial para la evaluación del rechazo, toxicidad, ajuste de dosis y cumplimiento⁴.
- La dosis de Ciclosporina en trasplante de órgano, usado solo es 10 - 15mg/kg por vía oral luego del trasplante por 1 - 2 semanas postoperatorias, luego se reduce gradualmente a 2 – 6mg/kg/día para mantenimiento⁷. En profilaxis y tratamiento de rechazo en trasplante renal, la dosis de mantenimiento de Ciclosporina es disminuido en 5% por semana a 5 – 10 mg/kg/día VO; asimismo, dosis tan bajas como 3mg/kg/día han sido usadas en trasplante renal⁴, la dosis luego es ajustada de acuerdo a las concentraciones sanguíneas^{1,4,7} y a la función renal¹. Se debe considerar que la Ciclosporina en solución oral y cápsula tiene una biodisponibilidad disminuida en comparación a la Ciclosporina modificada⁴.
- El Tacrolimus es un inmunosupresor que se usa para la profilaxis del rechazo de trasplante y para el tratamiento de "rescate", es decir en el tratamiento del rechazo del trasplante refractario o crónico o para los que no toleran la Ciclosporina¹².



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Según el British National Formulary, el Tacrolimus está indicado en profilaxis de rechazo de órgano en receptores de un aloinjerto de hígado, riñón y corazón, y rechazo al aloinjerto resistente a regímenes inmunosupresores convencionales. Indica que se debe monitorizar el estado visual, glicemia, parámetros hematológicos y neurológicos, así como las concentraciones de Tacrolimus en sangre total⁷. Además indica que está aprobado el uso de ciclosporina en trasplante de órganos⁷.
- La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de Tacrolimus en profilaxis de rechazo de trasplante de riñón, hígado y corazón. El uso de Tacrolimus en profilaxis de rechazo de trasplante renal sólo está aprobado en adultos; al respecto, el fabricante en la ficha técnica aprobada por la FDA manifiesta que la experiencia con Tacrolimus en pacientes pediátricos con trasplante renal es limitada²³.
- La FDA también ha aprobado el uso de Ciclosporina, en pacientes adultos y niños, como tratamiento y profilaxis de rechazo de trasplante hepático, renal y cardíaco. La Ciclosporina modificada sólo ha sido aprobada para profilaxis de rechazo de trasplante hepático, renal y cardíaco^{4,23}.
- En el Perú, el principio activo Tacrolimus 1mg para administración por vía oral, se comercializa bajo la forma farmacéutica de cápsula y cuenta con 06 registros sanitarios vigentes⁸. También existen 10 registros sanitarios vigentes de Ciclosporina 100mg/ml solución oral y 2 registros de Ciclosporina 50mg/ml solución para inyección⁸.

EFICACIA

- En un estudio multicéntrico, un total de 232 receptores cadavéricos fueron evaluados con terapia de Ciclosporina (177 pacientes) comparado con tratamiento de azatioprina y prednisona (115 pacientes), después de un corto seguimiento de 11 meses se encontró que la supervivencia al injerto era superior con la terapia de ciclosporina (73% vs 53%)²⁰.
- Un metanálisis que incluyó 16 ensayos aleatorios, los que no consideraron cegamiento, en pacientes sometidos a un primer trasplante hepático, mostró que el número de muertes en el grupo de Tacrolimus (1899 pacientes) fue 254 y 302 en el grupo de Ciclosporina (1914 pacientes). Un año más tarde, se registró una reducción significativa de la mortalidad (RR = 0,85; IC 95%: 0,73 a 0,99) y la pérdida del trasplante (RR = 0,73; IC 95%: 0,61 a 0,86) en los pacientes tratados con Tacrolimus. Durante el primer año, el Tacrolimus redujo el número de pacientes con rechazo agudo (RR = 0,81; IC 95%: 0,75 a 0,88) y rechazo resistente a los esteroides (RR = 0,54; IC 95%: 0,47 a 0,74). No se observaron diferencias en lo que se refiere al trastorno linfoproliferativo o las tasas de diálisis de novo. Los autores concluyen que el Tacrolimus es superior a la Ciclosporina para mejorar la supervivencia (paciente y trasplante) y prevenir el rechazo agudo después del trasplante hepático, pero aumenta el riesgo de diabetes posterior al trasplante. Entonces el tratamiento de 100 receptores con Tacrolimus en lugar de Ciclosporina evitaría el rechazo agudo y el rechazo resistente a los esteroides en nueve y siete pacientes, respectivamente; y la pérdida del trasplante y la muerte en cinco y dos pacientes, respectivamente, aunque otros cuatro pacientes contraerían diabetes después del trasplante hepático. Esta revisión indica que el Tacrolimus es levemente mejor que la Ciclosporina para evitar la muerte del paciente y la pérdida del trasplante¹¹.
- En un metanálisis se incluyeron 123 informes (publicaciones y resúmenes) de 30 ensayos (4102 pacientes aleatorizados), se comparó el Tacrolimus con la Ciclosporina para el tratamiento inicial de los receptores de trasplante renal; se observó que se redujo significativamente la pérdida del



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

trasplante a los 6 meses en los receptores tratados con Tacrolimus (RR = 0,56; IC 95%: 0,36 a 0,86). Todos los resultados primarios favorecieron el uso de Tacrolimus sobre Ciclosporina; la pérdida del injerto contada por muerte fue reducida en los receptores de Tacrolimus y alcanza significancia estadística a los 6 meses cuando se observa que la pérdida del injerto se reduce en 44% (RR=0.56, IC 95%, 0.36 a 0.86) y con un efecto que se mantuvo hasta 3 años con 29% (RR=0.71, 0.52 a 0.96) después del trasplante. El análisis por metarregresión mostró que este beneficio disminuyó a medida que se alcanzaron los niveles mayores de Tacrolimus (P = 0,04), después de tener en cuenta las diferencias de la formulación de la Ciclosporina (P = 0,97) y el nivel proyectado aproximado (P = 0,38). El único reporte consistente que mide la función del injerto fue el promedio de creatinina sérica (Cr), a los 6 meses, los pacientes tratados con Tacrolimus tuvieron un valor significativamente más bajo de Cr: 0.14mg/dl menos que los pacientes tratados con Ciclosporina (8 estudios). Después de un año los pacientes con Tacrolimus sufrieron menos rechazo agudo (RR = 0,69; IC 95%: 0,60 a 0,79) y menos rechazo resistente a los esteroides (RR = 0,49; IC 95%: 0,37 a 0,64). Entonces concluyen que el Tacrolimus es superior a la Ciclosporina para mejorar la supervivencia del trasplante y prevenir el rechazo agudo después del trasplante renal, pero incrementa los efectos secundarios de diabetes, los neurológicos y del aparato digestivo después del trasplante^{12,13}.

- Este metanálisis indica que el tratamiento de 100 receptores (como receptores adultos de primeros trasplantes bien pareados) con Tacrolimus en lugar de la Ciclosporina evitaría que 12 sufrieran rechazo agudo y 2 perdieran su trasplante, no obstante causaría un riesgo 5 veces mayor de que desarrollen diabetes insulínica. En este estudio no se consideró la calidad de vida global de los receptores de trasplante, información que permitiría conocer la comprensión de la preferencia y el cumplimiento de los pacientes. Aunque el rechazo agudo tiene una fuerte repercusión sobre la supervivencia temprana del órgano trasplantado, los datos de estudios de cohortes recientes indican que la disminución de las tasas de rechazo agudo no corresponden con un aumento de la supervivencia del trasplante a largo plazo. También se observó que los resultados de los ensayos realizados con microemulsión de Ciclosporina mostraron un riesgo significativamente menor de diabetes mellitus después del trasplante que los tratados con solución de Ciclosporina (aunque no hubo diferencia en la pérdida del trasplante o en el rechazo agudo)¹². Asimismo, indica que la aplicación de esta evidencia a los pacientes mediante la elección de un inhibidor de calcineurina para un paciente individual no es automática, ni sencilla, pues los riesgos de los beneficios e inconvenientes de cada tratamiento deben ser balanceados^{12,13}.
- Un metanálisis de 4 estudios aleatorizados con 1037 pacientes, que recibieron Tacrolimus vs Ciclosporina y que fueron seguidos por un mínimo de 12 meses; observó que la probabilidad de que ocurra una pérdida del aloinjerto con Tacrolimus comparado con Ciclosporina fue OR: 0.95 (IC 95%; 0.65-1.40) y la probabilidad de mortalidad con Tacrolimus fue 1.07 (0.47-2.48); ambos resultados no fueron estadísticamente significativos. Además, el tratamiento con Tacrolimus fue asociado con una reducción significativa en los episodios de rechazo agudo (0.52; 0.36-0.75) y con una reducción significativa en el uso de anticuerpos antilinfocitos para tratar el rechazo (0.37; 0.25-0.56). Este estudio concluye que después del trasplante renal, la inmunosupresión con Tacrolimus resulta en una reducción significativa en rechazo agudo comparado con Ciclosporina. Asimismo, indica que son necesarios posteriores estudios de alta calidad metodológica para determinar si el Tacrolimus mejora la supervivencia del injerto renal a largo tiempo¹⁴.
- En un estudio aleatorizado y multicéntrico europeo con pacientes trasplantados de riñón que comparó Tacrolimus (15 pacientes) versus Ciclosporina (11 pacientes), se observó que la supervivencia real a los 10 años fue 93% para Tacrolimus y 82% para Ciclosporina (P=0.55), en la población tratada fue 94% y 78% (P=0.53) respectivamente; a los 10 años en la población con



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

intención a tratar se observaron valores de Cr de 1.26 mg/dl para Tacrolimus vs 1.63mg/dl para Ciclosporina (P=0.82), diferencias que no fueron significativas. A los 10 años post-trasplante, en la población con intención a tratar 66.7% de pacientes con Tacrolimus estuvieron bajo monoterapia versus 12.5% de pacientes tratados con Ciclosporina (P=0.05), resultado que sí fue estadísticamente significativo. Este estudio concluye que aunque estos resultados son limitados por la escasez de pacientes, sugirieron que la inmunosupresión con Tacrolimus provee un excelente función renal 10 años después del trasplante y permite la monoterapia en alto porcentaje de pacientes. Estas observaciones deben ser evaluadas en grupos con mayor cantidad de participantes¹⁰.

- En un análisis multivariable del factor de riesgo de pacientes adultos registrados en el sistema de datos renal de USA, que recibieron un aloinjerto renal primario durante 1995 a 1998, donde los datos fueron tomados para comparar 3 años de supervivencia al injerto usando Tacrolimus o Ciclosporina microemulsión con micofenolato mofetil (MMF) y esteroides, se incluyeron 9449 pacientes, se observó que la incidencia de falla del injerto (excluyendo la muerte) fue similar en ambos grupos. Los resultados demuestran excelente supervivencia del injerto para ambos pacientes receptores de donantes vivos o cadáveres del trasplante renal, que recibieron Ciclosporina microemulsión o Tacrolimus con MMF y esteroides, con diferencias no significativas entre los grupos de tratamiento. Luego se concluye que ambos regímenes de terapia primaria inmunosupresora, en combinación con MMF y esteroides, ofrecen similar supervivencia del injerto a los 3 años (a pesar de que los pacientes muertos fueron incluidos en estos resultados)⁹.
- El lugar fundamental del Tacrolimus está en la terapia de profilaxis en los receptores de trasplante hepático o renal, este medicamento debe también ser considerado en pacientes que han experimentado complicaciones relacionadas a la Ciclosporina. Tacrolimus es tan efectivo como Ciclosporina en un año de supervivencia de pacientes y supervivencia de injertos; aunque existen estudios aleatorizado que indican que los pacientes tratados con Tacrolimus experimentaron menos episodios de rechazo agudo de hígado y rechazo refractario, comparado con pacientes que tomaron Ciclosporina, esta diferencia fue estadísticamente significativa. Además, el Tacrolimus es asociado con una alta incidencia de eventos adversos como nefrotoxicidad, neurotoxicidad y diabetes, aunque la supervivencia de pacientes e injertos después de un año fue similar en ambos grupos⁴.
- Existe preocupación acerca de que los inmunosupresores más recientes o sus combinaciones, aunque aparentemente mejoran el resultado inicial del trasplante, en realidad pueden aumentar el riesgo de neoplasias o enfermedades cardiovasculares a más largo plazo, reduciendo de esa forma la supervivencia de los pacientes (muerte con el alotrasplante en funcionamiento); en ausencia de pruebas claras, se mantiene el debate sobre cuál es el tratamiento de mantenimiento óptimo¹². Por ello son necesarias mejores pruebas disponibles, adjuntando las utilidades a los resultados positivos y adversos asociados con cada medicamento. Esto proporcionaría un balance de los algoritmos de supervivencia del trasplante contra la repercusión de la diabetes y otras complicaciones de la inmunosupresión¹².

SEGURIDAD

- Con el uso de Tacrolimus y Ciclosporina, existe susceptibilidad incrementada de infección y posible desarrollo de linfoma los cuales pueden resultar de la inmunosupresión⁴. Los disturbios del metabolismo de glucosa también parecen ser significativos con el uso de Tacrolimus⁷. Hay



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

incertidumbre acerca de la equivalencia de sus efectos nefrotóxicos y cómo los efectos adversos del tratamiento están relacionados con la supervivencia del paciente y del trasplante; además la diferencia de los perfiles de seguridad puede repercutir de forma diferente en el cumplimiento de los pacientes individuales y en su calidad de vida¹².

- Los pacientes tratados con Tacrolimus tuvieron entre 2 y 3 veces más probabilidad de desarrollar nuevos casos de diabetes mellitus insulino dependiente después del trasplante que los receptores tratados con Ciclosporina y también de presentar efectos secundarios neurológicos, mientras que los que tomaban Ciclosporina experimentaron más efectos secundarios estéticos^{7,12}. La siguiente tabla muestra los efectos adversos más frecuentes y serios de estos medicamentos, son⁴:

	CICLOSPORINA	TACROLIMUS
RAM frecuentes		
Dermatológico	Hirsutismo, Prurito	Alopecia (3% a 28.9%)
Gastrointestinal	Diarrea, Nausea y vómitos	Constipación, Diarrea, Nausea, Vómitos
Neurológico	Cefalea (2% a 25%), Convulsiones (1% a 25%), Tremor (3% a 55%)	Cefalea (37% a 64%), Insomnio (32% a 64%), Parestesia (17% a 40%), Tremor (48% a 56%)
Oftálmico	Hiperemia conjuntival, Excesiva producción de lágrimas, dolor en el ojo.	
Hematológico		Anemia (5% to 47%), Leucocitosis (8% a 32%), Trombocitopenia (14% to 24%)
RAM serias		
Cardiovascular	Hipertension (frecuente)	Cardiomegalia, Hipertension, Intervalo QT prolongado.
Endocrino metabólico	Hiperkalemia (raro), Hipomagnesemia	Diabetes mellitus (Post-trasplante), Hiperglicemia (frecuente), Hiperkalemia, Hipomagnesemia
Inmunológico	Anafilaxis, con uso IV uso (raro), Desordenes linfoproliferativos post-trasplante (raro)	Anafilaxis, linfoma maligno
Renal	Síndrome urémico hemolítico (raro), Nefrotoxicidad (frecuente)	Nefrotoxicidad
Neurológico	Parestesia (1% a 11%)	
Gastrointestinal	Alargamiento gingival, Pancreatitis (raro)	
Hepático	Hepatotoxicidad	
Otros	Enfermedad Infecciosa	Enfermedad Infecciosa

- Un metanálisis que incluyó 16 ensayos aleatorios, en pacientes sometidos a un primer trasplante hepático, mostró que un número de muertes en el grupo de Tacrolimus (1899 pacientes) de 254 vs 302 en el grupo de Ciclosporina (1914 pacientes) y encontró que se presentaron más casos de diabetes mellitus insulino dependiente de novo (RR = 1,38; IC 95%: 1,01 a 1,86) en el grupo de Tacrolimus y se retiraron más pacientes del tratamiento con Ciclosporina que del tratamiento con Tacrolimus (RR = 0,57; IC 95%: 0,49 a 0,66)¹¹.
- En un metanálisis se incluyeron 123 informes (publicaciones y resúmenes) de 30 ensayos (4102 pacientes aleatorizados), se comparó el Tacrolimus con la Ciclosporina para el tratamiento inicial de los receptores de trasplante renal. En los pacientes con Tacrolimus se observó más diabetes mellitus insulino dependiente (RR = 1,86; 1,11 a 3,09) y más temblor, cefalea, diarrea, dispepsia y vómitos; en contraste, los receptores tratados con Ciclosporina presentaron significativamente más constipación y efectos secundarios estéticos, además no demostraron diferencias en la infección o la neoplasia maligna^{12,13}.
- Un metanálisis de 4 estudios aleatorizados con 1037 pacientes, que recibieron Tacrolimus vs Ciclosporina, luego de un año de seguimiento observó un significativo incremento en la prevalencia



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

de diabetes mellitus después del trasplante (5.03; 2.04-12.34) comparado con el tratamiento con Ciclosporina, resultado que tuvo significancia estadística¹⁴.

- Un estudio aleatorizado y multicéntrico europeo con pacientes trasplantados de riñón que comparó Tacrolimus (15 pacientes) versus Ciclosporina (11 pacientes), observó que el índice de pacientes con criterios completos para diabetes mellitus fue 33.3% con Tacrolimus versus 12.5% de pacientes con Ciclosporina ($P=0.335$)¹⁰.
- Se debe tener precaución con el uso concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos; la hiperkalemia se puede desarrollar por ello no debe usarse diuréticos ahorradores de potasio en forma conjunta, en los post-trasplantados puede desarrollarse diabetes mellitus insulino dependiente, hipertensión, hipertrofia miocárdica, asimismo se puede desarrollar neurotoxicidad o nefrotoxicidad, susceptibilidad a infección; incluso el uso de vacunas debe ser evitado durante la terapia. Asimismo, señala que existen datos limitados con pacientes trasplantados renales pediátricos⁴.
- En marzo del 2005, la FDA en una alerta de seguridad, informó acerca de un potencial riesgo de cáncer en el uso de la forma tópica de Tacrolimus; los estudios de carcinogenicidad con la aplicación tópica de Tacrolimus demostraron un desarrollo dosis dependiente de linfoma. Asimismo, la administración sistémica de Tacrolimus en trasplante hepático y renal ha sido asociado con una susceptibilidad incrementada de infección y desarrollo de linfoma y malignidad en piel (carcinoma, melanoma maligno u otros). La forma sistémica de Tacrolimus es conocida por causar cáncer de piel y linfoma en humanos por supresión de la defensa normal en el cuerpo contra el cáncer. El riesgo de cáncer se incrementa con altas dosis y cursos largos de tratamiento de Tacrolimus⁵.
- En mayo del 2006, la DIGEMID advirtió de casos de cáncer (tumores cutáneos, linfomas y linfadenitis granulomatosa) tras la aplicación tópica de medicamentos que tienen como principio activo el Tacrolimus.

COSTO

- Un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico fase III en 412 pacientes receptores de riñón de cadáver, valoró la frecuencia y costos de las hospitalizaciones en los pacientes que reciben Tacrolimus comparado con los pacientes que reciben Ciclosporina para inmunosupresión durante 1 año después del trasplante. Entre los pacientes tratados con Tacrolimus y Ciclosporina, se observó que los índices de rechazo al aoinjerto fueron 32% y 47%, respectivamente ($P=0.009$); los índices de rehospitalización durante un año después del trasplante fueron 53% y 63%, respectivamente ($P=0.08$). El costo promedio por episodio de rehospitalización fue significativamente más bajo entre los pacientes tratados con Tacrolimus comparado con los tratados con Ciclosporina (\$7495 vs \$11497; $P=0.031$) y el promedio total de los costos de rehospitalización fue significativamente más bajo en el grupo de Tacrolimus comparado con el grupo de Ciclosporina (\$8550 vs \$14869; $P=0.029$). En suma, el costo total de un año de hospitalización (incluyendo trasplante y hospitalizaciones post-trasplante) fue significativamente más bajo en el grupo de Tacrolimus comparado con el grupo de Ciclosporina (\$53435 vs \$61191; $P=0.046$)¹⁶.
- Un estudio prospectivo, aleatorizado que compara los resultados clínicos y económicos de Tacrolimus vs Ciclosporina, en un régimen que consistía en inducción de timoglobulina, un antimetabolito y prednisona, entre diciembre 2000 a octubre 2002, 200 pacientes fueron enrolados. Después de un año se observó que el rechazo agudo (4% Tacrolimus vs 6% Ciclosporina),



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

supervivencia del paciente (99% vs 100%) y supervivencia del injerto (95% vs 100%, P=0.059) fueron similares con Tacrolimus y Ciclosporina. Los niveles de Cr fueron más bajos en el grupo de Tacrolimus comparado con la Ciclosporina (1.3 vs 1.6, P=0.03); la incidencia de infección por citomegalovirus fue similar en ambos grupos, dos pacientes del grupo de Tacrolimus desarrollaron malignidad y la incidencia de diabetes mellitus post-trasplante (4% Tacrolimus vs 2% Ciclosporina) fueron similares. Los costos totales de 12 meses de medicación fueron similares (\$17723 Tacrolimus vs \$16515 Ciclosporina, P=NS); el costo de inmunosupresores fue \$6866 en el grupo de Tacrolimus vs \$7410 en el grupo de Ciclosporina (P=NS). Al mismo tiempo se observó un costo más alto para MMF en el grupo de Ciclosporina (\$2605 Tacrolimus vs \$3379 Ciclosporina; P=0.07); además no hubo diferencias estadísticas en la estancia inicial de hospitalización para trasplante con Tacrolimus (4.9 días) versus ciclosporina (5.3 días) o readmisión durante el primer año después del trasplante (36% Tacrolimus vs 38% Ciclosporina). Entonces concluye que cuando se combina con un inductor de timoglobulina, un antimetabolito y corticoesteroide, el Tacrolimus y Ciclosporina son comparables en seguridad, eficacia y costos en trasplante renal¹⁹.

- Un análisis de costo-efectividad retrospectivo fue realizado usando datos de 557 pacientes trasplantados renales quienes formaron la población con intención a tratar en un estudio prospectivo de 6 meses, abierto, aleatorizado, grupo paralelo que comparó Tacrolimus (n=286) vs Ciclosporina microemulsión (n=271); aunque todos los pacientes recibieron terapia inmunosupresora adicional con corticoesteroides y azatioprina. Se observó que en el período de 6 meses, el porcentaje de pacientes libres de rechazo al injerto fue significativamente más alto con el grupo de Tacrolimus (66.6%) que en el grupo que recibió Ciclosporina microemulsión (47.5%; P<0.001). El costo por supervivencia del paciente, además del costo por supervivencia del paciente con un injerto funcionando fue también más bajo para la inmunosupresión basada en Tacrolimus; asimismo se identificó un menor costo por supervivencia del paciente con Tacrolimus (€6436) que con Ciclosporina (€7019). También, hubo considerable variación en los costos resultantes del ahorro por paciente a favor del Tacrolimus, pues en Italia se tuvo la más alta diferencia en costos por paciente (€1776), seguido por Alemania (€1075) y España (€524). Las ventajas para Tacrolimus resultaron en más bajos costos de hospitalización (estadía inicial en el hospital y readmisiones), una más baja incidencia de diálisis y más bajos costos para rechazo del injerto. Este estudio concluye que una terapia con Tacrolimus es más costo-efectiva por paciente libre de rechazo que una terapia de Ciclosporina microemulsión, en los primeros 6 meses seguidos al trasplante renal¹⁷.
- Al realizar el cálculo de costo/tratamiento de un inmunosupresor en profilaxis de rechazo de trasplante renal, en un adulto de 60kg de peso, se observa:

MEDICAMENTO	Dosificación (mg/kg/d) ⁷	Dosis diaria	Costo Unid	Unid/día usadas	Costo total/día (S/.)	Dif. Tacrolimus - Ciclosporina (S/.)
		Mg	S/.			
Tacrolimus 1 mg cap	0.2	12	17.4 ²²	12 tab	208.8	
Ciclosporina (tto. Inicial)						
Ciclosporina 100 mg/ml solución oral, frasco x 50 ml.	10 - 15	900*	500 ²²	9 ml	90	118.8
Ciclosporina (dosis mantenimiento)						
Ciclosporina 100 mg/ml solución oral x 50ml	2 - 6	300**	500 ²²	3 ml	30	178.8
Ciclosporina 50 mg cap	2 - 6	300**	5.25 ⁶	6 cap	31.5	177.3

* Dosis máxima

** Dosis de 5mg/Kg/día



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- En este análisis se muestra que el costo del tratamiento con Tacrolimus representa 2.3 veces el costo del tratamiento inicial con Ciclosporina solución y representa 7 veces el costo del tratamiento de mantenimiento con Ciclosporina en solución o tabletas. Asimismo, luego de extrapolar los cálculos de acuerdo al metanálisis que indica que: “El tratamiento de 100 receptores de trasplante renal, con Tacrolimus en lugar de la Ciclosporina evitaría que 12 sufrieran rechazo agudo y 2 perdieran su trasplante, aunque con un riesgo 5 veces mayor de desarrollar diabetes insulino dependiente”^{12,13}, se observa:

MEDICAMENTO	Dosis diaria mg	Costo total / día (S/.)	Costo anual S/.	Costo x 100 Pctes S/.	Diferencia S/.
Tacrolimus 1 mg cap	12	208.8	76212	7 621 200	
Ciclosporina (dosis mantenimiento)					
Ciclosporina 100 mg/ml solución x 50ml	300	30	10950	1 095 000	6 526 200
Ciclosporina 50 mg cap	300	31.5	11497.5	1 149 750	6 471 450

- En el tratamiento con Tacrolimus en lugar de Ciclosporina, por un año, se tendría que costear un adicional de 6 millones y medio de soles en el tratamiento de 100 pacientes, para evitar que 12 de ellos sufran rechazo agudo y que 2 pierdan su trasplante. No obstante, dicho costo adicional serviría para dar tratamiento inmunosupresor con Ciclosporina a otros 596 pacientes con trasplante renal. Asimismo, se debe mencionar que en este análisis no se considera el costo adicional que implicaría el tratamiento de la diabetes, el cual ocurriría con más frecuencia en los pacientes tratados con tacrolimus.

II. CONCLUSIONES

- El trasplante renal es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con enfermedad renal Terminal, en este sentido son prioritarias las estrategias para aumentar la disponibilidad de órganos donados y para prolongar la supervivencia de los trasplantes renales. En este contexto, adquieren relevancia las terapias inmunosupresoras con Ciclosporina, Tacrolimus y Azatioprina, entre otros; estos medicamentos están destinados a evitar el rechazo del órgano trasplantado. Además, siempre se debe considerar que el uso de los inmunosupresores requiere de recursos adecuados que permitan la precisión diagnóstica e individualización de la dosis.
- El uso de Tacrolimus está aprobado para profilaxis de rechazo de órganos en adultos receptores de riñón, hígado o corazón; no obstante, se recomienda su uso cuando en rechazo al injerto resistente a regímenes inmunosupresores convencionales, en tratamiento de rescate en caso de rechazo del trasplante refractario ó crónico y en los que no toleran Ciclosporina. Adicionalmente, el uso de Ciclosporina está aprobado en profilaxis y tratamiento de rechazo del trasplante hepático, renal y cardiaco en pacientes adultos y niños.
- Tacrolimus es significativamente superior a la Ciclosporina al mejorar la supervivencia del paciente y del trasplante renal, así como para prevenir el rechazo agudo después del trasplante renal; aunque estos resultados se han evaluado en períodos de 6 meses a 1 año. Existen estudios con poca población que evalúan la supervivencia en mayor tiempo de tratamiento, con resultados no significativos estadísticamente, por lo que son necesarios posteriores estudios de alta calidad metodológica para determinar la mejora de la supervivencia del trasplante a largo tiempo, con el uso de Tacrolimus. Inclusive, algunos estudios que evaluaron terapias de Ciclosporina versus Tacrolimus, con ambos medicamentos asociados a otros inmunosupresores, corticoides,



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

antimetabolitos, entre otros; concluyen que ambos esquemas terapéuticos ofrecen similar supervivencia del trasplante.

- Existen datos limitados del uso de Tacrolimus en pacientes pediátricos con trasplante renal. A diferencia de la Ciclosporina, el Tacrolimus incrementa en 2 a 5 veces el riesgo de diabetes insulino dependiente en pacientes trasplantados. Los efectos adversos neurológicos son mas frecuentes con el uso de Tacrolimus que con Ciclosporina. Además, la administración sistémica de Tacrolimus ha sido asociada con susceptibilidad incrementada de infección y, con desarrollo de linfoma y malignidad en piel.
- El Tacrolimus 1mg cápsula para administración por vía oral, no se encuentra considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS 2007, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente y actualmente tiene 06 registros sanitarios en vigencia. Adicionalmente la Ciclosporina 100mg/ml en solución oral, está incluida en el PNME y cuenta con 10 registros sanitarios vigentes.
- Los estudios farmacoeconómicos no tienen resultados uniformes, pues los estudios que compararon Tacrolimus vs Ciclosporina indican que el costo de hospitalización durante 6 meses a 1 año son significativamente mas bajos en los pacientes con Tacrolimus. Sin embargo, cuando se evaluó terapias combinadas basadas en Tacrolimus ó basadas en Ciclosporina, se observó que no hubo diferencias significativas en el costo de las hospitalizaciones durante el primer año después del trasplante.
- De igual forma, en el análisis para determinar si el beneficio terapéutico justifica el costo adicional en el uso de Tacrolimus, se observa que el costo del tratamiento de mantenimiento en la inmunosupresión en post-trasplante renal con Tacrolimus sería notablemente superior al costo de la inmunosupresión con Ciclosporina. Al mismo tiempo, se observa que al administrar Tacrolimus para evitar que 12 pacientes sufran rechazo agudo y que 2 pierdan su trasplante, se deberá considerar un costo económico adicional, el mismo que podría haber servido para tratar con Ciclosporina a 596 pacientes más.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Tacrolimus 1mg cápsula, realizada por su institución, **se encuentra justificada única y exclusivamente para la profilaxis de transplante renal en pacientes que no responden a inmunosupresores convencionales y no toleran Ciclosporina**, casos específicos en los cuales el balance riesgo-beneficio justificaría su uso.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. World Health Organization. Formulario Modelo de la OMS 2004.
2. World Health Organization. WHO Model List (revised March 2007) Essential Medicines 15th edition (March 2007).
3. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2007. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>
4. Drugdex Evaluations. Micromedex® Healthcare Series. Tacrolimus. Ciclosporina en <http://www.thomsonhc.com> Accesado Abril 2007.
5. Food and Drug Administration. Tacrolimus en <http://www.fda.gov/cder/drug/DrugSafety/DrugIndex.htm>. Accesado en Abril 2007.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

6. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios - al 31 de enero del 2007. Callao (Lima I) - Hosp. Nac. Daniel A. Carrión En <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Precios/Observatorio%20de%20Precios/OPM.xls>
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Abril del 2007.
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Abril 2007.
9. Irish et al. Three-year Posttransplant Graft Survival in Renal-transplant patients with Graft Function at 6 months receiving Tacrolimus or ciclosporine microemulsion within a triple-drug regimen. *Trasplantation* 2003;76:1686-1690.
10. Morales, J. et al. Ten Years of Treatment With Tacrolimus is Related to an Excellent Renal Function, Allowing Monotherapy in a Large Proportion of Cases: Unicentric Results of the Tacrolimus Versus Cyclosporine A European Multicentric Study in Kidney Trasplant Patients. *Trasplantation Proceedings* 2005;37:3738-3742.
11. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Ciclosporina versus Tacrolimus para los pacientes con trasplante hepático. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Fecha de la modificación significativa más reciente: 24 de agosto de 2006
12. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus Ciclosporina como inmunosupresión primaria para los receptores de trasplante renal. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación significativa más reciente: 22 de agosto de 2005
13. Webster A., et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney trasplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ* 2003;331:810-814.
14. Knoll G., et al. Tacrolimus versus cyclosporine for immunosuppression in renal trasplantation: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1999;318:1104-107.
15. Villamil F, et al. Long-Term Outcomes in Liver Trasplant Patients with Hepatic C Infection Receiving Tacrolimus or Cyclosporine. *Trasplantation Proceedings* 2006;38:2964-2967.
16. Neylan J., et al. Assessment of the frequency and Costs of Posttrasplantation Hospitalizations in Patients receiving Tacrolimus versus Cyclosporine. *American Journal of Kidney Diseases* 1998;32(5):770-777.
17. Craig A., et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Tacrolimus Versus Cyclosporine Microemulsión Following Kidney Trasplantation. *Trasplantation Proceedings* 2002;34:1646-1648.
18. Raychill S., et al. A Cyclosporine-Based Immunosuppressive Regimen May Be Better than Tacrolimus for Long-Term Liver Allograft Survival in Recipients Trasplanted for Hepatitis C. *Trasplantation Proceedings* 2006;38:3625-3628.
19. Hardinger K., et al. A Randomized, Prospective, Pharmacoeconomic Trial of Tacrolimus versus Cyclosporine in Combination with Thymoglobulin in Renal Trasplant Recipients. *Trasplantation* 2005;80:41-46.
20. Hariharan et al. Evolution of Endpoints for Renal Trasplant Outcome. *American Journal of Trasplantation* 2003; 3: 933-941.
21. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios - al 31 de enero del 2007. DISA Lima Ciudad. Hosp. Nac. Dos de Mayo. En <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Precios/Observatorio%20de%20Precios/OPM.xls>
22. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Hosp. Nac. Cayetano Heredia. Informe de adquisición de medicamentos no PNME.
23. Food and Drug Administration. Tacrolimus en http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name. Accesado en Abril 2007.

Lima, 20 de abril de 2007.

SVL/RRT/rrt