

RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Trasplante Renal - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con trasplante renal, ¿Se debe usar en esquema de mantención basado en ciclosporina versus tacrolimus (tacrolimus, tacrolimus XL)?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con trasplante renal.

Intervención: Esquema de mantención ciclosporina.

Comparación: Tacrolimus (tacrolimus, tacrolimus XL).

Desenlace (outcome):

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic kidney disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “*Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables*” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 5 revisiones sistemáticas que incluyen 33 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Tacrolimus comparado con ciclosporina como inmunosupresión primaria en transplantados renales](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	5 [1-5]
Estudios primarios	33 [6-38]

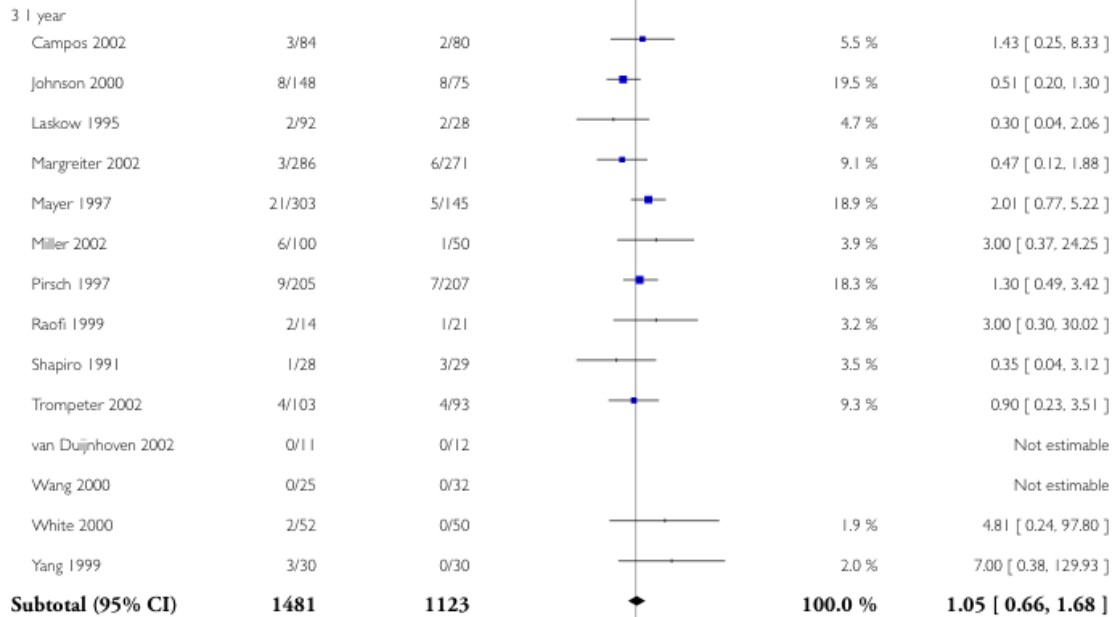
Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando una revisión sistemática Cochrane [5] que incluye todos los ensayos relevantes a excepción de tres. Sin embargo, dos de estos ensayos no reportaron los desenlaces principales interés [6, 14] y uno evaluó ciclosporina y tacrolimus en pacientes recibiendo otros inmunosupresores [33]. Por lo tanto, se decidió reutilizar la revisión Cochrane para confeccionar la tabla de resumen de resultados.

² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

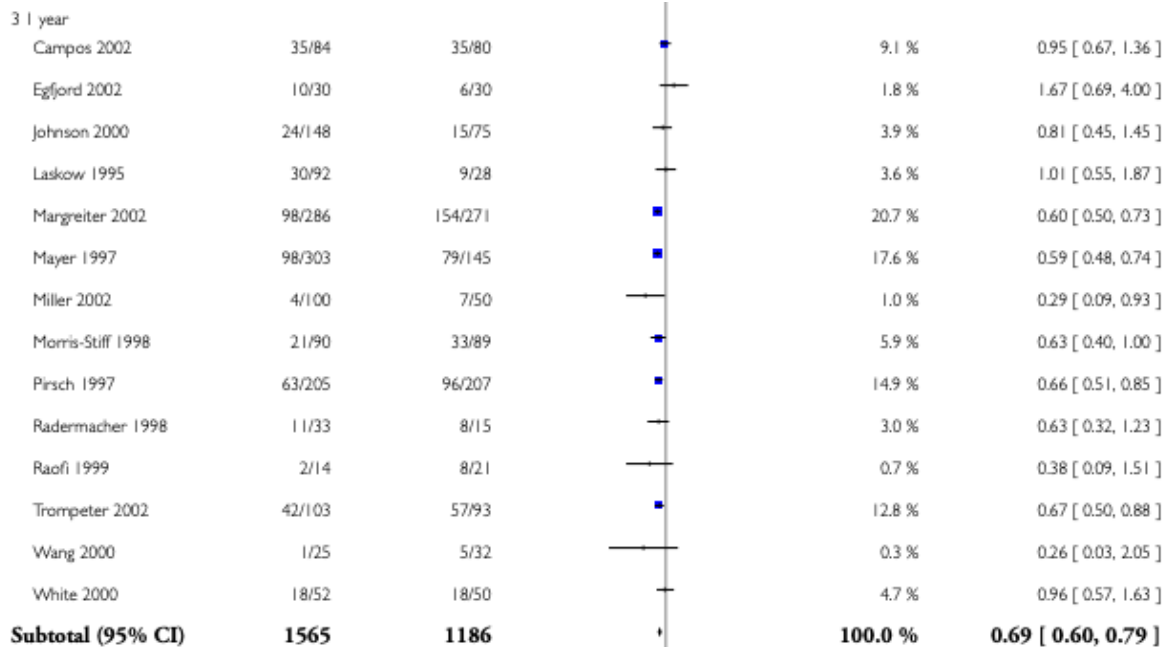
Metanálisis

Mortalidad



Total events: 64 (Tacrolimus), 39 (Cyclosporin)
 Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 12.82, df = 11 (P = 0.31); I² = 14%
 Test for overall effect: Z = 0.22 (P = 0.83)

Rechazo agudo



Total events: 457 (Tacrolimus), 530 (Cyclosporin)
 Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 17.85, df = 13 (P = 0.16); I² = 27%

0.002 0.1 1 10 500
 Favours tacrolimus Favours cyclosporin

Función renal

Heterogeneity: $\tau^2 = 41.18$; $\text{Chi}^2 = 8.03$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.005$); $I^2 = 88\%$

Test for overall effect: $Z = 0.08$ ($P = 0.94$)

2 | year

Trompeter 2002	84	64.9 (20.7)	77	57.8 (21.9)		100.0 %	7.10 [0.50, 13.70]
Subtotal (95% CI)	84		77			100.0 %	7.10 [0.50, 13.70]

Pérdida del injerto

3 | 1 year

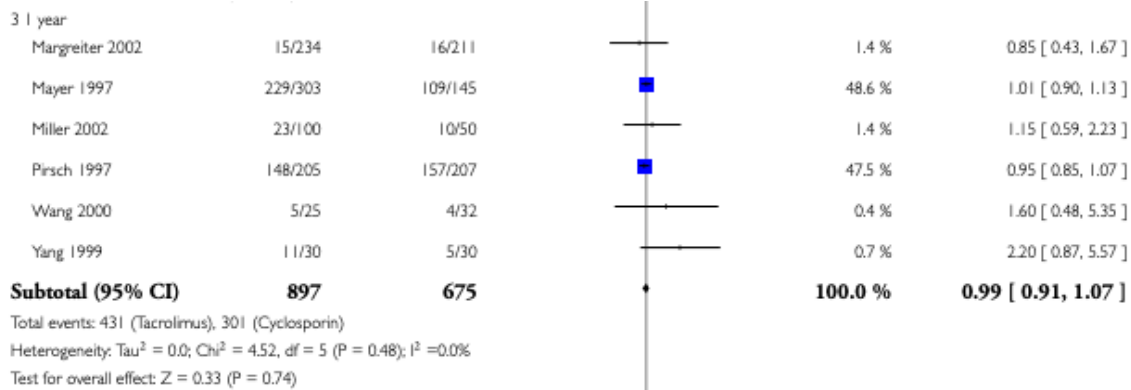
Campos 2002	12/84	9/80				12.1 %	1.27 [0.57, 2.85]
Johnson 2000	8/148	3/75				4.7 %	1.35 [0.37, 4.95]
Laskow 1995	4/92	1/28				1.7 %	1.22 [0.14, 10.45]
Margreiter 2002	17/286	22/271				21.2 %	0.73 [0.40, 1.35]
Mayer 1997	38/303	18/145				26.8 %	1.01 [0.60, 1.71]
Miller 2002	1/100	3/50				1.6 %	0.17 [0.02, 1.56]
Firsch 1997	10/205	19/207				14.4 %	0.53 [0.25, 1.11]
Raaf 1999	0/14	0/21					Not estimable
Shapiro 1991	2/28	3/29				2.7 %	0.69 [0.12, 3.83]
Trompeter 2002	6/103	13/93				9.2 %	0.42 [0.17, 1.05]
van Duijnhoven 2002	1/11	0/12				0.8 %	3.25 [0.15, 72.36]
Wang 2000	0/25	2/32				0.9 %	0.25 [0.01, 5.06]
White 2000	0/52	5/50				1.0 %	0.09 [0.00, 1.54]
Yang 1999	0/30	1/30				0.8 %	0.33 [0.01, 7.87]
Subtotal (95% CI)	1481	1123				100.0 %	0.77 [0.58, 1.02]

Total events: 99 (Tacrolimus), 99 (Cyclosporin)

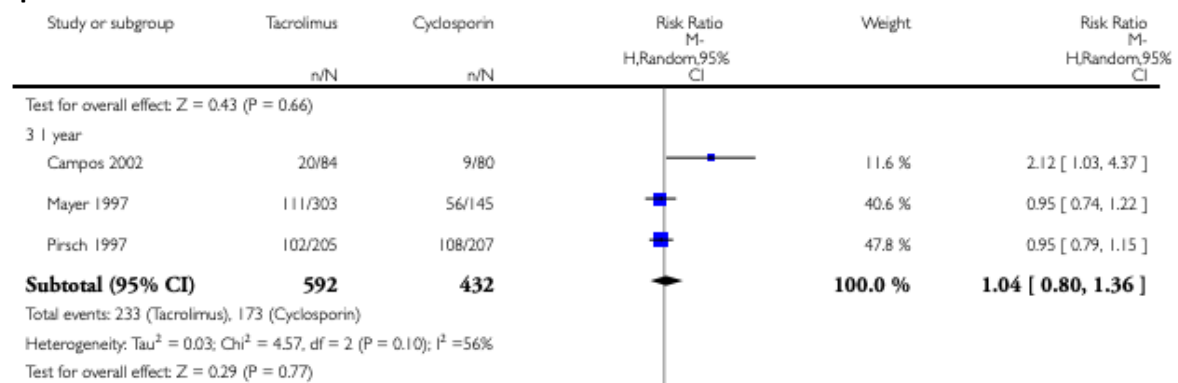
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.0$; $\text{Chi}^2 = 11.82$, $\text{df} = 12$ ($P = 0.46$); $I^2 = 0.0\%$

Test for overall effect: $Z = 1.82$ ($P = 0.068$)

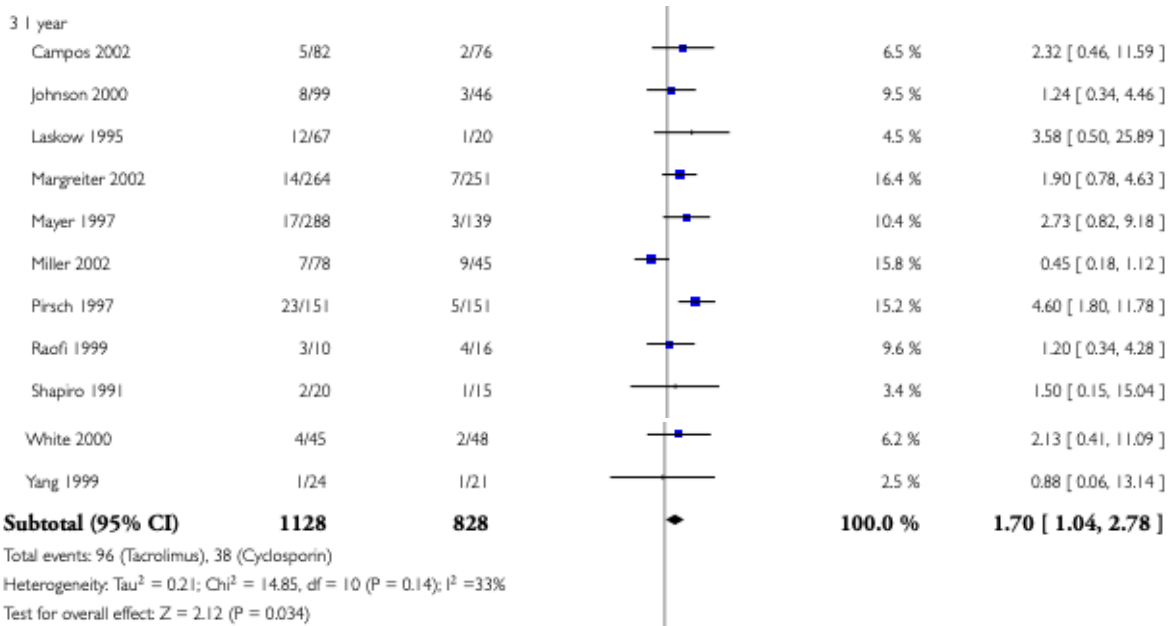
Infecciones



Hipertensión arterial



Diabetes



Cáncer

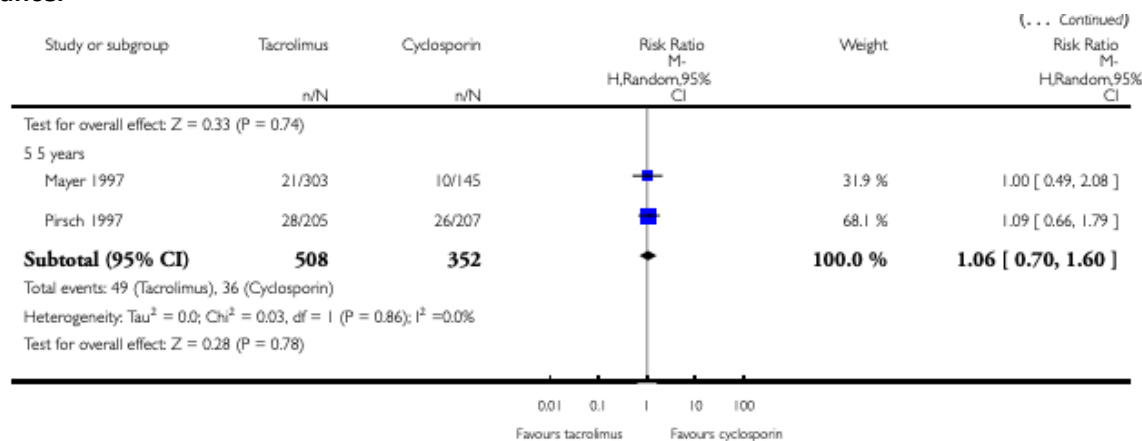







Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ESQUEMA DE MANTENCIÓN CICLOSPORINA COMPARADO CON TACROLIMUS PARA PERSONAS DE TRASPLANTE RENAL.						
Pacientes	Personas con trasplante renal.					
Intervención	Tacrolimus (tacrolimus, tacrolimus XL).					
Comparación	Esquema de mantenimiento ciclosporina.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON ciclosporina	CON tacrolimus	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 1,05 (0,66 a 1,68) -- 14 ensayos en una revisión sistemática [5] /2604 pacientes	35 por 1000	36 por 1000	Diferencia: 1 más (12 menos a 24 más)	 Baja	Probablemente existe poca o nula diferencia en mortalidad entre tacrolimus y ciclosporina, pero la certeza de la evidencia es baja.
Rechazo agudo	RR 0,69 (0,60 a 0,79) -- 14 ensayos en una revisión sistemática [5] / 2751 pacientes	447 por 1000	308 por 1000	Diferencia: 139 menos (94 a 179 menos)	 Moderada	Tacrolimus probablemente disminuye el riesgo de rechazo agudo en comparación con ciclosporina.
Función renal	-- 1 ensayo en una revisión sistemática [5] /161 pacientes	57,8 ml/min	64,9 ml/min	DM 7,1 más (0,5 a 13,7 más)	 Muy baja	Tacrolimus podría llevar a una mejora de la función renal en comparación con ciclosporina. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

Pérdida del injerto	RR 0,77 (0,58 a 1,02) -- 14 ensayos en una revisión sistemática [5] / 2604 pacientes	88 por 1000	68 por 1000	Diferencia: 20 menos (37 menos a 2 más)	 Baja	Tacrolimus podría disminuir la pérdida del injerto en comparación con ciclosporina, pero la certeza de la evidencia es baja.
Hipertensión arterial	RR 1,04 (0,80 a 1,36) -- 3 ensayos en una revisión sistemática [5] / 1024	400 por 1000	416 por 1000	Diferencia: 16 más (80 menos a 144 más)	 Baja	Tacrolimus podría aumentar el riesgo de desarrollar hipertensión en comparación con ciclosporina, pero la certeza de la evidencia es baja.
Infecciones	RR 0,99 (0,91 a 1,07) -- 6 ensayos en una revisión sistemática [5] / 1572 pacientes	446 por 1000	441 por 1000	Diferencia: 5 menos (40 menos a 31 más)	 Baja	Tacrolimus podría disminuir el riesgo de infecciones en comparación con ciclosporina, pero la certeza de la evidencia es baja.
Diabetes	RR 1,70 (1,04 a 2,78) -- 11 ensayos en una revisión sistemática [5] / 1956 pacientes	46 por 1000	78 por 1000	Diferencia: 32 más (2 a 82 más)	 Baja	Tacrolimus podría aumentar el riesgo de desarrollar diabetes en comparación con ciclosporina, pero la certeza de la evidencia es baja.
Cáncer	RR 1,06 (0,70 a 1,60) -- 2 ensayos en una revisión sistemática [5] / 860 pacientes	102 por 1000	108 por 1000	Diferencia: 6 más (31 menos a 61 más)	 Baja	Tacrolimus podría aumentar el riesgo de desarrollar cáncer en comparación con ciclosporina, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

DM: Diferencia de media.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo CON ciclosporina** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON tacrolimus** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza podría conllevar una decisión diferente.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo, ya que la gran mayoría de los ensayos no reportan claramente la aleatorización ni el ocultamiento de la secuencia, ningún ensayo es ciego y no está claro si existe seguimiento o reporte incompleto.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que corresponde a un desenlace sustituto.

Fecha de elaboración de la tabla: Noviembre, 2018.

Referencias

1. Almeida CC, Silveira MR, de Araújo VE, de Lemos LL, de Oliveira Costa J, Reis CA, de Assis Acurcio F, das Gracas Braga Ceccato M. Safety of immunosuppressive drugs used as maintenance therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2013;6(10):1170-94.
2. Goring SM, Levy AR, Ghement I, Kalsekar A, Eyawo O, L'italien GJ, Kasiske B. A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients. *Current medical research and opinion*. 2014;30(8):1473-87.
3. Haasova M, Snowsill T, Jones-Hughes T, Crathorne L, Cooper C, Varley-Campbell J, Mujica-Mota R, Coelho H, Huxley N, Lowe J, Dudley J, Marks S, Hyde C, Bond M, Anderson R. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in children and adolescents: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2016;20(61):1-324.
4. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*. 1999;318(7191):1104-7.
5. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;(4):CD003961.
6. Abou-Jaoude MM, Najm R, Shaheen J, Nawfal N, Abboud S, Alhabash M, Darwish M, Mulhem A, Ojjeh A, Almawi WY. Tacrolimus (FK506) versus cyclosporine microemulsion (neoral) as maintenance immunosuppression therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2005;37(7):3025-8.
7. Agha IA, Alvarez A, Lopez L, Hardinger K, Torrence S, Miller B, et al. Human polyoma virus infects a high proportion of renal allograft recipients and the incidence is not affected by choice of calcineurin inhibitor. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12:847A.
8. Baboolal K, Jones GA, Janezic A, Griffiths DR, Jurewicz WA. Molecular and structural consequences of early renal allograft injury. *Kidney international*. 2002;61(2):686-96.
9. Baskin E, Colak T, Karakayali H, Ozdemir FN, Saatci U, Haberal M. Changes in serum cholesterol and triglyceride level in renal transplant recipient treated with cyclosporine or tacrolimus. *XIXth International Congress of the Transplantation Society*. 2002;
10. Bicknell GR, Williams ST, Shaw JA, Pringle JH, Furness PN, Nicholson ML. Differential effects of cyclosporin and tacrolimus on the expression of fibrosis-associated genes in isolated glomeruli from renal transplants. *The British journal of surgery*. 2000;87(11):1569-75.
11. Busque S, Shoker A, Landsberg D, McAlister V, Halloran P, Shapiro J, Peets J, Schulz M. Canadian multicentre trial of tacrolimus/azathioprine/steroids versus tacrolimus/mycophenolate mofetil/steroids versus neoral/mycophenolate mofetil/steroids in renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 2001;33(1-2):1266-7.
12. Campos HH, Abbud Filho M, Brazilian Tacrolimus Study Group. One-year follow-up of a Brazilian randomized multicenter study comparing tacrolimus versus cyclosporine in kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2002;34(5):1656-8.
13. Charpentier B, European Tacrolimus vs Microemulsified Cyclosporin Study Group. A three arm study comparing immediate tacrolimus therapy with ATG induction therapy followed by either

- tacrolimus or cyclosporine in adult renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2002;34(5):1625-6.
14. Cheung CY, Wong KM, Chan HW, Liu YL, Chan YH, Wong HS, Chak WL, Choi KS, Chau KF, Li CS. Paired kidney analysis of tacrolimus and cyclosporine microemulsion-based therapy in Chinese cadaveric renal transplant recipients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2006;19(8):657-66.
 15. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazi A, Roth D, Kupin W, Nicolas M, Ruiz P, Rosen A, Miller J. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation*. 2004;77(2):252-8.
 16. Egfjord M, Ladefoged J, Olgaard K. Similar frequency of acute rejection, graft-and patient survival in quadruple therapy with tacrolimus versus cyclosporin in combination with prednisone, mycophenolate mofetil, and ATGAM after renal allotransplantation. XIXth International Congress of the Transplantation Society. 2002;
 17. El Haggan W, Barthe N, Vendrely B, Chauveau P, Berger F, Aparicio M, Potaux L. One year evolution of bone mineral density in kidney transplant recipients receiving tacrolimus versus cyclosporine. *Transplantation proceedings*. 2002;34(5):1817-8.
 18. Heering P, Ivens K, Aker S, Grabensee B. Distal tubular acidosis induced by FK506. *Clinical transplantation*. 1998;12(5):465-71.
 19. Ichimaru N, Takahara S, Kokado Y, Wang JD, Hatori M, Kameoka H, Inoue T, Okuyama A. Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis*. 2001;158(2):417-23.
 20. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, Metzger R, Shield C, Rocher L, Scandling J, Sorensen J, Mulloy L, Light J, Corwin C, Danovitch G, Wachs M, van Veldhuisen P, Salm K, Tolzman D, Fitzsimmons WE. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation*. 2000;69(5):834-41.
 21. Liu B, Lin ZB, Ming CS, Zhang WJ, Chen ZS, Sha B, Zeng FJ, Chen S. Randomized trial of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil versus cyclosporine with mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplant recipients with delayed graft function. *Transplantation proceedings*. 2003;35(1):87-8.
 22. Margreiter R. Tacrolimus vs ciclosporin microemulsion in renal transplantation. A randomized multicentre study. *Chirurgische Praxis*. 2002;60(4):611-2.
 23. Nichelle L, Canet S, Garrigue V, Chong G, Mourad G. Arterial hypertension in renal transplant recipients treated with tacrolimus or cyclosporine-Neoral. *Transplantation proceedings*. 2002;34(7):2824-5.
 24. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 1997;63(7):977-83.
 25. Radermacher J, Meiners M, Bramlage C, Kliem V, Behrend M, Schlitt HJ, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R. Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension in renal transplant patients treated with cyclosporin A versus FK 506. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 1998;11(1):3-10.

26. Raofi V, Holman DM, Coady N, Vazquez E, Dunn TB, Bartholomew AM, Pollak R, Benedetti E. A prospective randomized trial comparing the efficacy of tacrolimus versus cyclosporine in black recipients of primary cadaveric renal transplants. *American journal of surgery*. 1999;177(4):299-302.
27. Shapiro R, Jordan M, Scantlebury V, Fung J, Jensen C, Tzakis A, McCauley J, Carroll P, Ricordi C, Demetris AJ. FK 506 in clinical kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 1991;23(6):3065-7.
28. Toz H, Duman S, Sen S, Hoscoskun C, Ozbek S, Basdemir G, et al. Tacrolimus- vs cyclosporin microemulsion-based treatment in renal transplantation: Comparison with third month protocol biopsies. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12:950A.
29. Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, Grenda R, Janda J, Hughes D, Ehrich JH, Klare B, Zacchello G, Bjorn Brekke I, McGraw M, Perner F, Ghio L, Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2002;17(3):141-9.
30. Tsinalis D, Binet I, Dickenmann M, Steiger J, Brunner F, Thiel G. Cost of medical care after renal transplantation comparing cyclosporine-mycophenolate to tacrolimus-azathioprine - a randomised controlled study. XVIII International Congress of the Transplantation Society. 2000;
31. Undre NA, Schäfer A. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after renal transplantation. *European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. Transplantation proceedings*. 1998;30(4):1261-3.
32. van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM, Nieman FH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(1):213-20.
33. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N, DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(6):1506-14.
34. Vincenti F, Laskow DA, Neylan JF, Mendez R, Matas AJ. One-year follow-up of an open-label trial of FK506 for primary kidney transplantation. A report of the U.S. Multicenter FK506 Kidney Transplant Group. *Transplantation*. 1996;61(11):1576-81.
35. Wang XH, Tang XD, Xu D. Tacrolimus vs CyA Neoral in combination with MMF and steroids after cadaveric renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 2000;32(7):1702-3.
36. Weimer R, Streller S, Staak A, Heilke M, Li D, Dietrich H, Daniel V, Feustel A, Rainer L, Zinn S, Friemann S, Ernst W, Grimm H, Padberg W, Zimmermann T, Opelz G. Effects of three immunosuppressive regimens on CD4 helper function, B cell monocyte and cytokine responses in renal transplant recipients: 4-month follow-up of a prospective randomized study. *Transplantation proceedings*. 2002;34(6):2377-8.
37. Yang HC, Holman MJ, Langhoff E, Ulsh PJ, Dellock CA, Gupta M, Ahsan N. Tacrolimus/"low-dose" mycophenolate mofetil versus microemulsion cyclosporine/"low-dose" mycophenolate

mofetil after kidney transplantation--1-year follow-up of a prospective, randomized clinical trial. *Transplantation proceedings*. 1999;31(1-2):1121-4.

38. Yu L, Wang Y, Fu SJ, Cheng XJ. Clinical experience with Prograf (tacrolimus, FK 506) in Chinese patients after renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 2000;32(7):1709-10.