



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA
ENFERMERÍA EN NEFROLOGÍA**

**EFICACIA DEL TACROLIMUS EN COMPARACIÓN A
LA CICLOSPORINA PARA DISMINUIR LA FUNCIÓN
RETARDADA DEL INJERTO EN ADULTOS RECEPTORES
RENALES DE ÓRGANO TRASPLANTADO**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN ENFERMERÍA EN NEFROLOGÍA**

Presentado por:

**FERNANDEZ PALACIOS, FATIMA TATJANA
ORCO CONTRERAS, RUTH MAGALLY**

ASESOR: DR. HERNÁN HUGO MATTA SOLIS

**LIMA – PERÚ
2018**

DEDICATORIA

Este trabajo de enfermería basado en evidencia dedicamos a nuestros docentes por su motivación y ayuda durante nuestro desarrollo como futuras enfermeras especialistas, a todas aquellas personas cercanas a nosotras por su cariño y ejemplo de perseverancia nos incentivaron a cumplir nuestros propósitos.

AGRADECIMIENTO

En Primer lugar agradecer a Dios por sus bendiciones y permitir cumplir nuestras metas. A la Universidad Norbert Wiener, por la oportunidad de desarrollarnos como profesional y a las personas que fueron partícipes de este proceso.

**ASESOR:
DR HERNÁN HUGO MATTA SOLIS**

JURADO

Presidente: Mg. Wilmer CALSIN PACOMPIA

Secretario: Mg. Yurik SUAREZ VALDERRAMA

Vocal: Mg. Anika REMUZGO ARTEZANO

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTO.....	iv
ASESORA.....	v
JURADO.....	vi
ÍNDICE.....	vii
ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
RESUMEN.....	x
ABSTRACT.....	xi
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 Planteamiento del problema.....	11
1.2. Formulación de la pregunta.....	14
1.3. Objetivo.....	14
CAPITULO II: MATERIALES Y METODOS.....	15
2.1 Diseño de estudio.....	15
2.2 Población y Muestra.....	15
2.3 Procedimiento de recolección de datos.....	16
2.4 Técnica de análisis.....	16
2.5 Aspectos éticos.....	16
CAPITULO III: RESULTADOS.....	17
3.1 Tablas.....	17
CAPITULO IV: DISCUSIÓN.....	30
4.1. Discusión.....	30
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	33

5.1. Conclusiones	33
5.2. Recomendaciones	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Tabla de estudios sobre la eficacia del tacrolimus en comparación a la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado	9
Tabla 2: Resumen de estudios sobre la eficacia del tacrolimus en comparación a la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado	29

RESUMEN

Objetivo: Analizar sistemáticamente las evidencias sobre la eficacia del tacrolimus en comparación a la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en adultos receptores renales de órgano trasplantado.

Material y Métodos: Revisión sistemática observacional y retrospectiva de tipo cuantitativa, sometidos a selección crítica, utilizando el sistema de evaluación Grade para la identificación del grado de evidencia, hallados en las siguientes bases de datos: Pubmed, Wolters Kluwer, Insights, Wiley Online Lybrary, Researchgate; son estudios 10% son metanálisis, 40% son experimentales y el 50% son cohortes, teniendo una calidad de evidencia alta en un 50 % estudios realizados en 2 de China, Alemania, Brasil, Turquía y moderada en un 50% de Australia, Londres, Brasil, Austria, México respectivamente. **Resultados:** El 80% de las evidencias encontradas señalan que el tacrolimus es más eficaz en comparación A la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en adultos receptores renales de órgano trasplantado. El 10% de las evidencias encontradas no se encontraron diferencias significativas estadísticamente en la eficacia tanto en el tacrolimus y la ciclosporina dándose en ambas el efecto de rechazo agudo del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado de ambos tratamientos. El 10% de las evidencias encontradas refieren que no existe evidencia científica suficiente que determine la eficacia del tacrolimus en comparación con la ciclosporina. **Conclusión:** se concluye que el tacrolimus es más eficaz en comparación a la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en adultos receptores renales de órgano trasplantado.

Palabras clave: "Tacrolimus", "ciclosporina", "disminuir la función retardada del injerto", "receptores adultos renales".

ABSTRACT ABSTRACT

Objective: To analyze and systematize the evidence on the efficacy of tacrolimus compared to cyclosporine to decrease the delayed graft function in adult kidney recipients of transplanted organs. **Material and Methods:** Systematic observational and retrospective quantitative review, subjected to critical selection, using the Grade evaluation system to identify the degree of evidence, found in the following databases: Pubmed, Wolters Kluwer, Insights, Wiley Online Library , Researchgate; are studies 10% are meta-analyzes, 40% are experimental and 50% are cohorts, having a high quality of evidence in 50% studies conducted in 2 of China, Germany, Brazil, Turkey and moderate in 50% of Australia, London , Brazil, Austria and Mexico respectively. **Results:** 80% of the evidence found indicate that tacrolimus is more effective compared to cyclosporine to decrease the delayed graft function in adult renal transplant organ recipients, 10% of the evidence found no statistically significant differences in efficacy were found in both tacrolimus and cyclosporine, both of which had the effect of acute graft rejection on adult renal transplant organ recipients of both treatments, 10% of the evidence found that there is insufficient scientific evidence to determine the efficacy of tacrolimus in comparison to cyclosporine. **Conclusion:** it is concluded that tacrolimus is more effective compared to cyclosporine to decrease delayed graft function in adult renal transplant organ recipients

Key words: "Tacrolimus", "cyclosporine", "delayed graft function", "renal adult recipients".

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

Uno de los avances más importantes de la medicina actual es el trasplante de riñón, ayuda a una mayor supervivencia de los pacientes con fallo renal irreversible en todo el mundo, en más de 80 naciones, constituye un procedimiento de rutina que cambia vidas en países con recursos económicos medios y altos. Los países que han logrado realizar un mayor número de trasplantes son China, EE.UU., India, Brasil. La población que tiene mayor acceso a este tratamiento se registra en Austria, EE. UU., Croacia, Noruega, España y Portugal (1).

El rechazo agudo y el retardo de la función del injerto, constituyen dos de las principales complicaciones del trasplante renal a corto plazo y tienen gran impacto en mantener la supervivencia del riñón injertado (2).

Estudios anteriores han descrito que la frecuencia de la función retardada del injerto (RFI) es más elevada en Argentina, incrementa la tasa de complicaciones infecciosas, y la incidencia de rechazo agudo; todo lo cual se asocia a hospitalizaciones más prolongadas y consecuentemente a un aumento de los costos del trasplante. Además a largo plazo predispone a la lesión crónica, que junto con la muerte

con injerto funcionante, son las principales causas de pérdida del trasplante (3).

En el Perú existen diversos hospitales que tienen su centro de trasplante renal, uno de ellos el Hospital Guillermo Almenara de la Seguridad Social que tiene un programa muy bien desarrollado de trasplante renal, tanto de donante vivo como fallecido, efectuándose un promedio de 60 trasplantes por año, sin embargo no se conoce la supervivencia de los pacientes trasplantados con donante de criterios expandidos (CE) (4).

Los corticosteroides pueden provocar hipertensión, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y aumento de peso. Por lo tanto, utilizados solos o en combinación, estos medicamentos probablemente contribuyen al síndrome metabólico en receptores de trasplante renal, dentro de esta gama línea farmacológica podemos mencionar al tacrolimus y la ciclosporina (5).

El tacrolimus es un agente macrólido inmunosupresor que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica (FKBP) capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina, así evita la transcripción de diferentes genes (IL-2 y otros). Inhibe la proliferación y estimulación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos. También impide la diferenciación y crecimiento de células B, al impedir la activación de receptores interleueukinas (IL-4) y la síntesis de interleueukinas (IL-5).

A diferencia de la ciclosporina A, tacrolimus no interacciona con el receptor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) tipo 2, de acción antiproliferativa e inmunosupresora, previniendo eficazmente el rechazo crónico del injerto del riñón (6).

El Tacrolimus tiene la forma de absorción rápida a nivel del intestino, la biodisponibilidad oral es baja: el 25% de la dosis pasaría a la sangre

del paciente. La concentración sanguínea máxima se da entre una y tres horas después de la toma. La administración, en dos tomas o en una sola diaria en caso de la forma de liberación prolongada, debe iniciar dentro de las 24 horas posteriores del trasplante; aun cuando atendiendo características del donante puede haber diferencias entre los centros, tanto en las pautas de administración y las dosis como en combinaciones con otros inmunosupresores (7).

Aunque la ciclosporina (CsA) ha mejorado notablemente los resultados a corto plazo, la nefrotoxicidad inducida por CsA es un importante factor no inmunológico que contribuye a la disfunción del injerto y la pérdida. Tacrolimus (Tac) se ha asociado con menos rechazo y una mejor función renal en comparación con CsA en los ensayos clínicos. Los estudios también han demostrado una clara mejora en la función del a lo injerto en pacientes con lesión crónica del injerto inducida por el cambio de CsA a Tac con una supervivencia prolongada a largo plazo (8).

La ciclosporina aumenta la depuración del magnesio, y esto puede conducir a hipomagnesemia sintomática, y especialmente a neurotoxicidad y arritmias cardíacas. Se recomienda controlar niveles de magnesio, especialmente en presencia de signos y síntomas neurológicos (9).

Todo profesional de enfermería especialista en nefrología debe desempeñar su cuidado de forma integral y humana mediante una relación interpersonal con el paciente y su entorno, basándose en el ejercicio ético de la profesión (10).

En la mejora y elaboración del trabajo asistencial, dentro de los servicios de nefrología, se debe contar con un personal competente en el manejo del paciente trasplantado. Que busca satisfacer sus expectativas frente a la post cirugía renal.

El presente trabajo permitirá aumentar el conocimiento en los cuidados frente al manejo y la administración del tratamiento farmacológico en pacientes nefrológicos buscando así sistematizar la eficacia del tacrolimus en comparación a la cicloporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos de órgano trasplantado.

1.2. Formulación del problema

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C= Intervención de Comparación	O = Outcome Resultados
Adultos receptores renales de órgano trasplantado	Tratamiento con tacrolimus	Tratamiento con Ciclosporina	Disminuir la función retardada del injerto

¿Cuál es la eficacia del tacrolimus en comparación a la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en adultos receptores renales de órgano trasplantado?

1.3 Objetivo

Analizar sistemáticamente las evidencias sobre la eficacia del tacrolimus en comparación a la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en adultos receptores renales de órgano trasplantado

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Diseño de estudio:

Una revisión sistemática tiene el objetivo recaudar toda la evidencia empírica que cumple unos criterios de elegibilidad previamente establecidos, con la finalidad de responder una pregunta específica de investigación. Utilizando métodos sistemáticos y explícitos, que se eligen con el fin de minimizar obstáculos, aportando resultados fiables se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones (11).

Las Revisiones Sistemáticas es un diseño de investigación de Metanálisis, Experimental y Cohortes que reduce los resultados de múltiples investigaciones primarias. Es esencial de la enfermería basada en la evidencia por su severa metodología, hallando los estudios destacados para responder preguntas concretas de la práctica clínica

2.2 Población y Muestra

La población lo conforma 10 papers científicos publicados (español e inglés) en base de datos de impacto, estos son producto de una revisión sistemática electrónica

2.3 Procedimiento de recolección de datos

La recopilación de datos se realizó a través de la revisión sistemática de artículos de investigación internacionales, que tuvieron como tema principal la eficacia del Tacrolimus en comparación a la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto de adultos receptores renales de órgano trasplantado; de los artículos que se encontraron, se añaden los más importantes según nivel de evidencia y se aíslan los menos relevantes. Se estableció la búsqueda cuando se tuvo acceso al texto completo del artículo científico.

El algoritmo utilizado para la búsqueda:

Tacrolimus AND Ciclosporina AND función retardada del injerto AND receptores renales de órgano trasplantado

Receptores renales de órgano trasplantado OR Ciclosporina OR Tacrolimus

Función retardada del injerto AND Receptores renales de órgano trasplantado OR Tacrolimus OR Ciclosporina

Bases de Datos: Pubmed, Wolters Kluwer, Insights, Wiley Online Lybrary, Researchgate

2.4 Técnica de análisis

El proceso de la revisión sistemática estuvo dado principalmente por la elaboración de una tabla número 1 que es una tabla de resumen con los datos más importantes de cada una de los papers seleccionados, a partir de ella se realiza una comparación en donde se buscar hallazgos coincidentes y hallazgos que no lo son

2.5 Aspectos éticos

Al evaluar cada uno de los documentos científicos revisados, se tomó en cuenta las normas bioéticas en investigación, en cada uno de ellos se buscó verificar que los aspectos bioéticos que estén explicitados

CAPITULO III: RESULTADOS

3.1 Tabla 1: Tabla de estudios sobre la eficacia del tacrolimus en comparación a la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en adultos receptores renales de órgano trasplantado

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y Número
Liu J, Usted R , Guo M, Zeng L , Zhou P , Zhu L , Xu G , Li J , Liu D	2016	Tacrolimus Versus Ciclosporina como inmunosupresor primario tras el trasplante renal: un meta-análisis y evaluación de la economía (12).	American Journal of Therapeutics https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25299 636 China	Volumen 23 Numero 3

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Metaanálisis	6137 pacientes 27 ensayos controlados aleatorios	Consentimiento informado	En total, se incluyeron 6137 pacientes de 27 ensayos controlados aleatorios. Los resultados de nuestro análisis fueron que el tacrolimus tenían una mortalidad 5,49%, mientras que el grupo de ciclosporina tuvo una mortalidad 6,40%, el tacrolimus redujo los riesgos tras el trasplante renal de la mortalidad del paciente, la pérdida del injerto, el rechazo agudo y la hipercolesterolemia. Sin embargo, el tacrolimus aumentó el riesgo de diabetes de nueva aparición. El análisis farmacológico mostró que el tacrolimus representaba un tratamiento más rentable que la ciclosporina para la prevención de eventos adversos tras el trasplante renal. El tacrolimus es un agente inmunosupresor eficaz y seguro y puede ser más rentable que la ciclosporina para la prevención primaria del rechazo del injerto en los receptores de trasplante renal. Sin embargo, la diabetes de nueva aparición debe ser monitoreada de cerca durante el período de medicación	El tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Krämer BK, Montagnino G, Krüger B, Margreiter R, Olbricht CJ, Marcen R, et al	2016	Eficacia y seguridad del tacrolimus en comparación con la ciclosporina – A en el trasplante renal: resultado observacionales a los 7 años (13).	Transplant International http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tri.12716/abstract Alemania	Volumen 29 Número 3

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Experimenta	Tacrolimus (n = 286) CSA (n = 271)	Consentimiento informado	La pérdida del injerto y muerte del paciente (BPAR), analizaron los datos de la población original de intención de tratar con n = 557 de los cuales 286 tacrolimus (Tac) y 271 CsA. Un total de 237 Tac y 208 CSA pacientes proporcionaron datos. A los 7 años, Kaplan-Meier estimó que las tasas de pacientes libres de BPAR eran del 77,1% Tacrolimus y 59,9% en el brazo del estudio CsA, las tasas de supervivencia del injerto ascendieron a 82,6% y 80,6%. Las tasas de supervivencia libre de punto final combinadas estimadas fueron 60,2% en el brazo tacrolimus y 47,0% en el brazo CsA (P = <0,0001). Además, la incidencia de CsA a tacrolimus fue significativamente mayor que la incidencia de cruzamiento de tacrolimus con CsA (19,7% vs 7,9%, P = 0,002, prueba de chi cuadrado). Significativamente, más pacientes con CsA recibieron medicación hipolipemiante y experimentaron efectos adversos cosméticos y cardiovasculares el tratamiento renal tratado con tacrolimus	El tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado, presentando menores tasas de rechazo agudo a pesar de la menor medicación inmunosupresora

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y Número
Liu LS, Li J , Chen XT, Zhang HX, Fu Q, Wang HY, et al .	2015	Comparación de tacrolimus y ciclosporina A en CYP3A5 que expresan receptores de trasplante de riñón de novo chino: un estudio prospectivo de dos años (14).	Int Journal Clinical Practice http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.12666/abstract China	Volumen 183 Numero69

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativa Experimental	72 pacientes (n=36) grupo A (n=36) grupo B	Consentimiento informado	<p>Se sometieron a un nuevo trasplante de riñón entre marzo de 2010 y junio de 2012 en el primer hospital afiliado de la Universidad Sun Yat-sen, entre los cuales 72 se inscribieron en este estudio, todos los pacientes completaron 2 años de seguimiento.</p> <p>Los pacientes en el grupo CsA mantuvieron el régimen triple de corticosteroides, excepto por una conversión en tacrolimus en un paciente después de un rechazo. Sin embargo, el 22,2% (8/36) de los pacientes Tac discontinuaron el régimen triple previsto.</p> <p>El tacrolimus se discontinuó y se reemplazó por CsA debido a la nefropatía del virus BK (BKVN) en dos pacientes, neumonía en 1 paciente entre otras.</p> <p>Probado con biopsia de rechazo agudo de (BPAR) la incidencia a los 24 meses después del trasplante fue del 8,3% (3/36) en el grupo Tac y del 5,6% (2/36) en el grupo CsA, sin diferencias significativas. Entre estos dos grupos ($p > 0,05$). La supervivencia del injerto censurado por muerte a los 2 años no fue significativamente diferente entre los grupos Tac y CsA (94,4% vs. 100%, $p > 0,05$)</p>	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia tanto en el tacrolimus y la ciclosporina dándose en ambas el efecto de rechazo agudo del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado en ambos tratamientos.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y Número
Tedesco S, Yang C, Herwig U, Croy R, Holman J, Fitzsimmons W & Roy M.	2014	Seguimiento a largo plazo de un ensayo clínico de fase III que comparó tacrolimus de liberación prolongada / MMF, tacrolimus / MMF y ciclosporina / MMF en receptores de nuevo trasplante de riñón (15)	Clinical and translational research https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=24521771 Brasil	Volumen 97 Numero 6

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativa Experimental	129 pácientes	Consentimiento informado	La pérdida de injerto tuvo una incidencia numéricamente mayor en pacientes de raza negra que en blancos en todos los grupos de tratamiento. La pérdida de injerto para Astagraf XL fue de 11,9% (19/160) en blanco y 19,5% (8/41) en pacientes de raza negra, para Prograf fue 10,5% (16/152) en blanco y 31,4% (16/51) en pacientes negros, y para CsA fue de 12,3% (20/163) en blanco y 22,2% (8/36) en pacientes de raza negra. Para los pacientes ≥ 65 años de edad, las tasas de pérdida del injerto fueron 16,7% (4/24), 13,0% (3/23) y 30,0% (6/20) para los grupos Astagraf XL, Prograf y CsA respectivamente, en comparación con 12,6% (24/190), 15,3% (29/189) y 12,5% (24/192) en los pacientes <65 años. Para las mujeres, las tasas de pérdida de injerto fueron 9,2% (7/76), 10,5% (8/76) y 15,9% (13/82) para los grupos Astagraf XL, Prograf y CsA respectivamente, comparado con el 15,2% (21 / 138), 17,6% (24/136) y 13,1% (17/130) en pacientes varones.	El tacrolimus en sus diferentes presentaciones de acción prolongada y lenta es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y Número
Ekmekçiöđlu O, Turkan S, Yıldız Ş, Güneş Z	2013	Comparación de tacrolimus con una microemulsión de ciclosporina para terapia inmunosupresora en trasplante renal (16)	Turkish Journal of Urology https://www.researchgate.net/publication/274662684_Comparison_of_tacrolimus_with_a_cyclosporine_microemulsion_for_immunosuppressive_therapy_in_kidney_transplantation Turquía	Volumen 39 Numero 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Ético	Resultados	Conclusión
Cuantitativa Experimental	N=46 pacientes n=41 pacientes	Consentimiento informado	La duración de la hospitalización se prolongó en el grupo de la ciclosporina A. El rechazo agudo apareció en 5 pacientes (23,8%) en el grupo de tacrolimus y en 4 pacientes (20%) en el grupo de la ciclosporina A. En el grupo de ciclosporina A, los niveles de colesterol y triglicéridos fueron significativamente más altos que el grupo de tacrolimus. Los efectos secundarios cosméticos (hiperplasia gingival e hirsutismo) como una razón para un cambio en la medicación se observaron solamente en el grupo de ciclosporina A, no en el grupo de tacrolimus. Se realizó un cambio de medicación en 8 pacientes del grupo de la ciclosporina A y en 1 del grupo de tacrolimus. No se observó muerte en ninguno de los dos grupos. La pérdida de injerto se observó en sólo 1 paciente en el grupo de la ciclosporina A. Los intervalos de tiempo medianos desde el momento del trasplante hasta el inicio del primer episodio de rechazo agudo fueron 51 y 87 días para los grupos Tc y CsA respectivamente (p = 0,730).	El tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y Número
Nankivell BJ , P'Ng CH, O'Connell PJ , Chapman JR	2016	Calcineurina inhibidor de la Nefrotoxicidad a través de la lente de la histología longitudinal: Comparación de ciclosporina y tacrolimus Eras (17).	Revista Trasplante http://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2016/08000/Calcineurin_Inhibitor_Nephrotoxicity_Through_the.26.aspx Australia	Volumen 100 Número 8

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Ético	Resultados	Conclusión
Cuantitativa Cohortes	N=342 receptores N=200 receptores	Consentimiento informado	<p>El Tac demostró menos rechazo y redujo el daño tubular mediado por el sistema inmune temprano, en comparación con CsA (P <0,001). Las incidencias de arteriopatía leve aguda, fibrosis intersticial rayada, congestión glomerular y microcalcificación tubular fueron mayores con CsA (cociente de riesgo de 1,70, 9,35 y 3,78, respectivamente) y máxima en el primer año post trasplante, en comparación con los pacientes tratados con Tac.</p> <p>La dosis media de CsA durante el período de estudio fue de $4,6 \pm 1,7$ mg / kg por día (309 ± 118 mg / día) y TAC de $0,11 \pm 0,069$ mg / kg por día ($6,8 \pm 3,6$ mg / día), produciendo niveles mínimos de 191 ± 111 mg / mL y $9,4 \pm 5,7$ mg / mL, respectivamente. Las dosis de inhibidores de la calcineurina se redujeron lentamente después del trasplante en todos, y reducciones de dosis sustanciales llevadas a cabo en 61%.</p>	El tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y Número
Gathogo E, Harber M, Bhagani S, Levy J, Jones R, Hilton R.	2016	Efecto del tacrolimus en comparación con la ciclosporina sobre la incidencia de rechazo agudo de aloinjerto en receptores de trasplante renal positivo al virus de inmunodeficiencia humana (18).	Transplantation https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26413990 Londres	Volumen 100 Número 4

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Cuantitativa Cohortes	78 pacientes VIH positivos	Consentimiento informado	<p>Los pacientes se incluyeron si eran VIH positivos en KT, trasplantados en el Reino Unido entre enero de 2005 y diciembre de 2013, y no experimentaron fracaso del injerto primario. Los métodos de Kaplan-Meier se utilizaron para estimar la supervivencia del huésped / injerto y la incidencia acumulada de biopsia probada observó rechazo agudo de aloinjerto (AR).</p> <p>31 iniciaron ciclosporina (CsA) y 47 tacrolimus (Tac) basada en la inmunosupresión. Se observó rechazo agudo de aloinjerto en 28 pacientes (36%) después de una mediana de 2,6 (intervalo intercuartil, 0,5-5,9) meses. La incidencia acumulada de rechazo agudo de aloinjerto a 1 año fue de 58% entre los pacientes con CsA y 21% Tac, respectivamente (P = 0,003). Elección de terapia inmunosupresora inhibidor de la calcineurina (CNI) fue el único factor significativamente asociado con AR (hazard ratio de Tac vs CsA 0,25 [95% intervalo de confianza, 0,11-0,57], P = 0,001). Las concentraciones de CNI subterapéuticas fueron comunes en las primeras 12 semanas después del trasplante del riñón.</p>	El tacrolimus es más eficaz en comparación con la cicloporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado, presentando menores tasas de rechazo agudo a pesar de la menor medicación inmunosupresora.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y Número
Gomes R, Guerra J, Lemos L, Costa J, Almeida A, Alvares J, et al.	2016	Supervivencia de trasplante renal de 10 años de pacientes tratados con ciclosporina o tacrolimus en Brasil (19).	<u>Expert Rev Clin Pharmacol.</u> <u>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27181131</u> Brasil	Volumen 9 Número 7

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Ético	Resultados	Conclusión
Cuantitativa Cohorte	13.811 pacientes, 5.887 ciclosporina y 7.924 tacrolimus	Consentimiento informado	Se incluyeron 13.811 pacientes, 5.887 utilizaron ciclosporina y 7.924 tacrolimus. Un mayor riesgo de pérdida de injerto se asoció con tacrolimus, un donante fallecido, años adicionales de edad, período mediano de diálisis superior a 47 meses, diagnóstico de diabetes como causa primaria de enfermedad renal crónica y trasplante entre 2005 y 2009.	Los regímenes basados en tacrolimus se asociaron con una peor supervivencia del injerto en comparación con la CsA en receptores renales adultos de órgano trasplantado.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y Número
Plischke M, Riegersperger M, Dunkler D, Heinze G, Kikić Ž, Winkelmayer W, et al.	2015	La conversión tardía de los receptores de trasplante renal de Ciclosporina a tacrolimus mejora la función de injerto: resultados de un ensayo controlado aleatorizado (20).	Revista PLOS One https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535983/ Austria	Volumen 10 Número 8

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Ético	Resultados	Conclusión
Cuantitativa Cohortes	N=148 N=141	Consentimiento o informado	Del análisis secundario de un estudio controlado aleatorizado (ECA) de gran proporción, la conversión de los receptores de trasplante de riñón tratados con Ciclosporina CSA con función de injerto estable a Tacrolimus (Tac) mostraron trayectorias mejoradas de función del injerto (eGFR) y meses después del trasplante con la función del injerto (MDRD) utilizan valores de creatinina obtenidos por métodos con trazabilidad al método de referencia y de la Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) en su ecuación se ve la mejora de la capacidad predictiva en comparación con el mantenimiento de CSA durante 24 meses de seguimiento. Se observaron mejores trayectorias a pesar de los niveles de TAC a corto plazo en el rango supraterapéutico. El Tac (objetivo de 5-8 mg / ml) mostró trayectorias de eGFR de largo plazo significativamente mejoradas en comparación con el mantenimiento de CsA (objetivo 70-150 mg / ml).	El tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores renales adultos de órgano trasplantado.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y Número
González P, Espinoza E, Vázquez L, Valdez O, Alberú J, Correa R, et al.	2014	¿Realmente tiene ventajas el uso de tacrolimus sobre la ciclosporina en receptores de trasplante renal con alto riesgo metabólico? Estudio comparativo en una cohorte (21).	Revista Mexicana de Trasplantes www.mediagraphic.com/pdfs/trasplantes/rmt-2014/rmt143b.pdf México	Volumen 3 Número 3

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos y ético	Resultados	Conclusión
Cuantitativa Cohortes	50 receptores	Consentimiento informado	No hubo diferencia en el número de rechazos agudos (cinco en cada grupo) ni en rechazo crónico con o sin fibrosis y atrofia tubular (22 por grupo). Hubo dos muertes en cada grupo (hemorragia cerebral y neumonía por para Tacrolimus versus CsA neumonía e infarto agudo del miocardio). Ocurrió una pérdida del injerto en el grupo 1 y tres en el grupo 2. Hay tendencia a mejor función renal y perfil metabólico en el grupo de Tac.	El uso de Tac confiere un mejor perfil metabólico que es de gran valor en poblaciones con gran incidencia de síndrome metabólico, aunque no muestra superioridad en comparación con la CsA en rechazos agudos del injerto en receptores renales adultos de órgano trasplantado.

3.2 Tablas 2 Resumen de estudios sobre la eficacia del tacrolimus en comparación a la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en adultos receptores renales de órgano trasplantado

Diseño de estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
Metaanálisis Tacrolimus Versus Ciclosporina como inmunosupresor primario tras el trasplante renal: un meta-análisis y evaluación de la economía (12).	El tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado	Alta	Fuerte	China
Experimental Eficacia y seguridad del tacrolimus en comparación con la ciclosporina – A en el trasplante renal: resultado observacionales a los 7 años (13).	El tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado, presentando menores tasas de rechazo agudo a pesar de la menor medicación inmunosupresora	Alta	Fuerte	Alemania
Experimental Comparación de tacrolimus y ciclosporina A en CYP3A5 que expresan receptores de trasplante de riñón de nuevo chino: un estudio prospectivo de dos años (14).	No se encontraron diferencias significativas estadísticamente en la eficacia tanto en el tacrolimus y la ciclosporina dándose en ambas el efecto de rechazo agudo del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado en ambos tratamientos.	Alta	Fuerte	China
Experimental Seguimiento a largo plazo de un ensayo clínico de	El tacrolimus en sus diferentes presentaciones de acción prolongada	Alta	Fuerte	Brasil

<p>fase III que comparó tacrolimus de liberación prolongada / MMF, tacrolimus / MMF y ciclosporina / MMF en receptores de nuevo trasplante de riñón (15).</p>	<p>y lenta es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado.</p>	Alta	Fuerte	Turquía
<p>Experimental Comparación de tacrolimus con una microemulsión de ciclosporina para terapia inmunosupresora en trasplante renal (16).</p>	<p>El tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado.</p>	Alta	Fuerte	Turquía
<p>Cohortes Calcineurina inhibidor de la Nefrotoxicidad a través de la lente de la histología longitudinal: Comparación de ciclosporina y tacrolimus Eras (17).</p>	<p>El tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado.</p>	Moderada	Débil	Australia
<p>Cohortes Efecto del tacrolimus en comparación con la ciclosporina sobre la incidencia de rechazo agudo de aloinjerto en receptores de trasplante renal positivo al virus de inmunodeficiencia humana (18).</p>	<p>El tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores adultos renales de órgano trasplantado, presentando menores tasas de rechazo agudo a pesar de la menor medicación inmunosupresora</p>	Moderada	Débil	Londres
<p>Cohortes Supervivencia de trasplante renal de 10 años de pacientes tratados con ciclosporina o tacrolimus en Brasil (19).</p>	<p>Los regímenes basados en tacrolimus se asociaron con una peor supervivencia del injerto en comparación con la CsA en receptores renales adultos de órgano trasplantado.</p>	Moderada	Débil	Brasil

<p>Cohortes La conversión tardía de los receptores de trasplante renal de Ciclosporina a tacrolimus mejora la función de injerto: resultados de un ensayo controlado aleatorizado (20).</p>	<p>El tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores renales adultos de órgano trasplantado.</p>	<p>Moderada</p>	<p>Débil</p>	<p>Austria</p>
<p>Cohortes ¿Realmente tiene ventajas el uso de tacrolimus sobre la ciclosporina en receptores de trasplante renal con alto riesgo metabólico? Estudio comparativo en una cohorte (21).</p>	<p>El uso de Tac confiere un mejor perfil metabólico que es de gran valor en poblaciones con gran incidencia de síndrome metabólico, aunque no muestra superioridad en comparación con la CsA en rechazos agudos del injerto en receptores renales adultos de órgano trasplantado.</p>	<p>Moderada</p>	<p>Débil</p>	<p>México</p>

CAPITULO IV: DISCUSION

4.1. Discusión

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos sobre la eficacia del tacrolimus en comparación a la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en receptores renales adultos de órgano trasplantado, fueron hallados en las siguientes bases de datos: Pubmed, Wolters Kluwer, Insights, Wiley Online Lybrary, Researchgate, todos ellos corresponden al tipo y diseño de estudios revisión sistemática, metaanálisis y experimental.

Según los resultados obtenidos de la revisión sistemática realizada en el presente estudio, mostrados en los 10 artículos revisados sistemáticamente, el 10% (n=1/10) son metaanálisis, 40% (n=4/10) son estudios experimentales y el 50% (n=5/10) son estudios cohortes.

Según los resultados obtenidos de la revisión sistemática realizada en el presente estudio, proceden de China 20%, seguida de Brasil 20%, Alemania 10% (n=1/10), Turquía 10% (n=1/10), Australia 10% (n=1/10), Londres 10%(n=1/10), Austria 10% (n= 1/10) y México 10% (n=1/10).

El 80% (n=8/10) (12,13, 15,16, 17, 18, 20, 21) de las evidencias encontradas señalan que el tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en adultos receptores renales de órgano trasplantado.

El 10% (n= 1/10) (14) de las evidencias encontradas refieren que no se encontraron diferencias significativas estadísticamente en la eficacia tanto en el tacrolimus y la ciclosporina, debido a que se presentaron otras variables intervinientes como años adicionales de edad, período mediano de diálisis superior a 47 meses, diagnóstico de diabetes como causa primaria de enfermedad renal crónica (19)

El 10%(n=1/10) (19) de las evidencias encontradas refieren, que hubo dos muertes en cada grupo (hemorragia cerebral y neumonía para Tacrolimus versus CsA neumonía e infarto agudo del miocardio) (21).

Refieren que aunque la ciclosporina y el tacrolimus comparten un modo de acción responsable tanto del efecto deseado como de los principales efectos no deseados, tienen diferentes perfiles farmacocinéticos, diferentes mecanismos de contracción y diferentes efectos secundarios menores. Por lo tanto, la ciclosporina y el tacrolimus podrían tener diferentes perfiles de beneficio y daño (12).

Hacen mención que el índice de resistencia renal fue menor y el número de antihipertensivos fue menor con tacrolimus comparado con la ciclosporina (13).

Refieren que el Tacrolimus de liberación inmediata (Prograf, Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL), un agente inmunosupresor dos veces al día para prevenir el rechazo del injerto, tiene perfiles bien definidos de seguridad y eficacia (15).

Por lo expuesto aunque los tratamientos inmunosupresores tienen éxito en la disminución de los efectos secundarios que se desarrollan a largo plazo, ponen en peligro la supervivencia del paciente y del injerto. Aunque se usan varios fármacos, en esquemas estándar se usa uno de los dos inhibidores similares de calcineurina como ciclosporina A (CsA) o tacrolimus (Tc) como agente inmunosupresor básico (16).

Refieren que la formulación en microemulsión de ciclosporina A (CsA) presenta una mayor biodisponibilidad, una absorción más rápida y una menor variación interindividual en la concentración sanguínea y en los parámetros farmacocinéticos. Aunque CsA es metabolizado por enzimas como el tacrolimus, la mayoría de los estudios, incluidos los nuestros, no han encontrado una asociación clínicamente relevante (14).

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

Según las 10 evidencias científicas revisadas podemos concluir que:

- ❖ En 8 de los 10 artículos se evidencia que el tacrolimus es más eficaz en comparación con la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en adultos receptores renales de órgano trasplantado.
- ❖ En el 1 de las 10 evidencias encontradas no se encontraron diferencias significativas estadísticamente en la eficacia tanto en el tacrolimus y la ciclosporina dándose en ambas el efecto de rechazo agudo del injerto en adultos receptores renales de órgano trasplantado de ambos tratamientos.
- ❖ En 1 de las 10 de las evidencias encontradas refieren que no existe evidencia científica suficiente que determine la eficacia del tacrolimus en comparación con la ciclosporina.

5.2 RECOMENDACIONES

- ❖ Se recomienda a la unidad de Nefrología trasplante de acuerdo a las evidencias encontradas el buen manejo y administración de dosis en el tiempo establecido de acuerdo a los estándares de la farmacoterapia establecida en la unidad de nefrología, que permitan la eficacia del tacrolimus evitando la administración con alimentos, debido a que afecta tanto la extensión como la velocidad de absorción del fármaco, la dosis debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente de forma individual.
- ❖ Se recomienda en futuras investigaciones identificar evidencias con mayor casuística para poder tener la posibilidad de tener practica basada en evidencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calderon Herrera M, Serrano Cubur J, Muñoz Franco A, Illescas Azurdía R, Laynez Chay J. Revista de Medicina Interna Enfermedad Renal Crónica en CGarcía G, Harden P, Chapman J. El papel global del trasplante renal. S.E.N Nefrología. 2012, Ene [citado el 30 de Marzo de 2017]; 32(1):pp.1 - 6. Disponible desde: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-el-papel-global-del-trasplante-renal-X0211699512000639>
2. Perez A, Morales L, Vilatobá M, Mendoza A, Vega O, Gabilondo B, Alberú J. Factores de riesgo para el desarrollo de función retardada del injerto en receptores de trasplante renal de donante fallecido y su impacto en la supervivencia de paciente e injerto. Revista de Investigación Clínica. 2013, Mar [citado el 30 de May. de 2017]; 65(2):pp.109- 115. Disponible desde: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=43701>
3. Retraso de la función del injerto en trasplante renal. Nefrología, Diálisis y Trasplante. 2015, Mar [citado el 17 de Julio. de 2017]; 35(4):pp.182 - 187. Disponible desde: www.renal.org.ar/revista/revista_2015/35.../2-ORIGINAL%20-%20SCHIAVELLI.pdf
4. Díaz Gálvez M. Sobrevida del trasplante renal con donante marginal Hospital Guillermo Almenara 2011-2014. [Tesis maestría]. Lima – Perú: Universidad San Martín de Porres.; 2015. Disponible desde:

http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/2101/3/diaz_mg.pdf

5. Fernández C, Fernández G, Zaragoza F. Estudio longitudinal del síndrome metabólico tras el trasplante renal. *Nutrición Hospitalaria*. 2015, Nov; 31(3): pp. 1142-1146. Disponible desde: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015000300020
6. Oppenheimer F, Pascual J, Pallardó L. Inmunosupresión en el trasplante renal. *Nefrología al Día*. España. Sociedad Española de Nefrología; 2017. Disponible desde: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000200015
7. Tavira B, Díaz C, Coronel D, Ortega F, Coto E. Farmacogenética del tacrolimus: ¿del laboratorio al paciente?. *Nefrología Madrid*. 2014, Nov [citado el 30 de Julio. de 2017]; 34(1): pp. 11-17. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952014000100003&lng=es.
<http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Nov.12267>.
8. Savikko J, Teppo AM, Taskinen E, Von Willebrand E. Diferentes efectos de tacrolimus y ciclosporina en la inducción de PDGF y la Lesión crónica del aloinjerto: Evidencia de un mejor resultado del injerto renal. *Revista Transplant Immunology*. 2014, Ago [citado el 30 de Julio. de 2017]; 31(3):pp.145 - 151. Disponible desde: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0966327414000744?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966327414000744%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
9. Sobrado C y Sobrado L. Manejo de la colitis ulcerativa grave aguda: una actualización clínica. *Scielo*. 2012, Oct [citado el 30 de May. de 2017]; 29(3):pp.201- 205. Disponible desde: www.scielo.org.co/pdf/rcg/v27n4/v27n4a08.pdf
10. Vásquez R, Díaz O. Conducta ética en el cuidado de enfermería brindado a pacientes con afecciones nefrológicas. *Revista Cubana de*

- Urología. 2016. Mar. [citado el 20 de mayo de 2017]; 5(1) pp. 40 – 51.
Disponible: <http://revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/247/293>
11. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 Barcelona: Edición Cochrane; c 2012. 639 p. Disponible desde: <https://es.scribd.com/document/130486447/Manual-Cochrane-510>
 12. Liu J, Usted R , Guo M, Zeng L , Zhou P , Zhu L , Xu G , Li J , Liu D. Tacrolimus Versus Ciclosporina como inmunosupresor primario tras el trasplante renal: un meta-análisis y evaluación de la economía. American Journal of Therapeutics. 2016, May [citado el 10 de Agosto de 2017]; 23 (3):pp. 810 - 24. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25299636>
 13. Krämer BK, Montagnino G, Krüger B, Margreiter R, Olbricht CJ, Marcen R, et al. Eficacia y seguridad del tacrolimus en comparación con la ciclosporina – A en el trasplante renal: resultado observacionales a los 7 años. Revista Trasplante. 2016, Ago [citado el 12 de Julio de 2017]; 29(3):pp. 307-14. Disponible desde: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tri.12716/abstract>
 14. Liu LS, Li J , Chen XT, Zhang HX, Fu Q, Wang HY, et al. Comparación de tacrolimus y ciclosporina A en CYP3A5 que expresan receptores de trasplante de riñón de novo chino: un estudio prospectivo de dos años. Int Journal Clinical Practice. 2015, May [citado el 2 de Mayo de 2017]; 69 (183):pp. 871 - 8. Disponible desde: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.12666/abstract>
 15. Tedesco S, Yang C, Herwig U, Croy R, Holman J, Fitzsimmons W y Roy M. Seguimiento a largo plazo de un ensayo clínico de fase III que comparó tacrolimus de liberación prolongada / MMF, tacrolimus / MMF y ciclosporina / MMF en receptores de nuevo trasplante de riñón. Clinical and translational Research. 2014, Mar [citado el 22 de Agosto de 2017]; 97(6):pp. 636-41. Disponible desde: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=24521771>
 16. Ekmekçioğlu O, Turkan S, Yıldız Ş, Güneş Z. Comparación de tacrolimus con una microemulsión de ciclosporina para terapia inmunosupresora en trasplante renal. Turkish Journal of Urology. 2013,

Mar [citado el 19 de Agosto de 2017]; 39(1):pp. 16 - 21. Disponible desde:

[https://www.researchgate.net/publication/274662684 Comparison of tacrolimus with a cyclosporine microemulsion for immunosuppressive therapy in kidney transplantation](https://www.researchgate.net/publication/274662684)

17. [Nankivell BJ](#), [P'Ng CH](#), [O'Connell PJ](#), [Chapman JR](#). Calcineurina inhibidor de la Nefrotoxicidad a través de la lente de la histología longitudinal: Comparación de ciclosporina y tacrolimus Eras. Revista Trasplante. 2016, Ago [citado el 15 de Julio de 2017]; 100(8):pp. 1723 – 31. Disponible desde:
http://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2016/08000/Calcineurin_Inhibitor_Nephrotoxicity_Through_the.26.aspx
18. Gathogo E, Harber M , Bhagani S, Levy J, Jones R, Hilton R. Efecto del tacrolimus en comparación con la ciclosporina sobre la incidencia de rechazo agudo de aloinjerto en receptores de trasplante renal positivo al virus de inmunodeficiencia humana. Transplantation. 2016, Abr [citado el 14 de Junio de 2017]; 100 (4):pp. 871 - 8. Disponible desde:
<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26413990>
19. Gomes R, Guerra J, Lemos L, Costa J, Almeida A, Alvares J, et al. Supervivencia de trasplante renal de 10 años de pacientes tratados con ciclosporina o tacrolimus en Brasil. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016, Jul [citado el 26 de Agosto de 2017]; 9(7):pp. 991 - 9. Disponible desde:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27181131>
20. Plischke M, Riegersperger M, Dunkler D, Heinze G, Kikić Ž, Winkelmayr W, et al. La conversión tardía de los receptores de trasplante renal de Ciclosporina a tacrolimus mejora la función de injerto: resultados de un ensayo controlado aleatorizado. Revista PLOS One. 2015, Ago [citado el 30 de Julio de 2017]; 10(8):pp.1 - 12. Disponible desde:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535983/>
21. González P, Espinoza E, Vázquez L, Valdez O, Alberú J, Correa R, et al. ¿Realmente tiene ventajas el uso de tacrolimus sobre la ciclosporina en receptores de trasplante renal con alto riesgo metabólico? Estudio comparativo en una cohorte. Revista Mexicana de Trasplantes. 2014,

Nov [citado el 24 de Agosto de 2017]; 3(3):pp. 78 - 85. Disponible desde:

www.medigraphic.com/pdfs/trasplantes/rmt-2014/rmt143b.pdf