

Revista Cubana de Farmacia, Vol. 51, No. 4  
(2017)

ARTÍCULO ORIGINAL

**Eventos adversos con tacrolimus en el  
Programa Distrital de Farmacovigilancia  
Bogotá D.C. 2012 - 2015**

**Adverse events with tacrolimus in the  
Pharmacovigilance's District Program, Bogotá  
D.C. 2012 - 2015**

**Julián Sánchez Castillo<sup>1</sup>** <http://orcid.org/0000-0003-3327-4158>

**Deissy Ximena Malagón Chía<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA),  
Facultad de Ciencias, Facultad de Ciencias de la Salud. Bogotá  
D.C., Colombia.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA),  
Facultad de Ciencias. Bogotá D.C., Colombia.

---

**RESUMEN**

**Introducción:** En la actualidad se presenta un aumento en el número de personas que requieren un trasplante de órganos y para evitar el rechazo del órgano trasplantado, se requiere la administración de medicamentos como tacrolimus, para evitar el rechazo del trasplante.

**Objetivo:** Caracterizar los eventos adversos asociados al uso del tacrolimus, obtenidos a través de farmacovigilancia pasiva por el Programa Distrital de Farmacovigilancia D.C. de Bogotá.

**Métodos:** Se realiza un análisis con algoritmo OMS para reacciones adversas, del Centro de Información en Medicamentos

de la Universidad Nacional de Colombia para fallo terapéutico y de acuerdo al Tercer Consenso de Granada para problemas relacionados con tacrolimus.

**Resultados:** Fueron reportados 50 eventos, y todos corresponden a reacciones adversas a tacrolimus. El 78 % de los eventos adversos con tacrolimus ocurrió en hombres. El 59 % de los eventos asociados al uso de tacrolimus corresponden a reacciones graves. El 54 % de los reportes de eventos adversos a tacrolimus corresponden al año 2015. En el 60 % (30) de los reportes existen otras causas asociadas al evento adverso, pero no se descarta la asociación del evento con el uso del medicamento. Se destaca principalmente poliomieltis, nefrotoxicidad, infecciones urinarias, neumonía y arritmias. En tres reportes hay potenciales interacciones con claritromicina, omeprazol, lovastatina, micofenolato de mofetilo y prednisolona. El trasplante renal fue la principal indicación en el 72 % de los reportes.

**Conclusiones:** En condiciones reales de uso se presentan reacciones adversas a tacrolimus, que a través de un mayor conocimiento de las comorbilidades o factores de riesgo del paciente son potencialmente evitables.

**Palabras clave:** tacrolimus; farmacoepidemiología; utilización de medicamentos.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Currently, there is an increase in the number of people that require an organ transplant, and to avoid rejection of the transplanted organ patients require the administration of drugs such as tacrolimus. However, in the case of these medicines it is necessary to extend the safety profile through the pharmacovigilance programs.

**Objective:** To analyze and characterize the adverse events associated with the use of tacrolimus obtained through passive pharmacovigilance by the Pharmacovigilance's District Program, Bogotá D.C from 2012 to 2015.

**Methods:** An analysis with the WHO's algorithm for adverse reactions, a test of the Center of Information in Drugs of the National University of Colombia (CIMUNC by its acronym in Spanish) for therapeutic failure and the Third Consensus of Granada for problems related to tacrolimus were performed.

**Results:** 50 events were reported, of which all correspond to adverse reactions to tacrolimus. 78 % of the adverse events with tacrolimus occurred in the male gender. 59 % of the events associated with the use of tacrolimus correspond to serious reactions, of which 24 % required hospitalization. 54 % of the reports of adverse events related with tacrolimus correspond to the year 2015. In 60 % (30) of the reports there are other causes associated with the adverse event, but the association of the event with the use of the medication is not ruled out.

Adverse reactions include polio, nephrotoxicity, urinary tract infections, pneumonia and arrhythmias. In 3 reports there are potential interactions with clarithromycin, omeprazole, lovastatin, mycophenolate mofetil and prednisolone. Kidney transplantation was the main indication in 72 % of the reports.

**Conclusions:** In real conditions of use, adverse reactions to tacrolimus are present which through a greater knowledge of comorbidities or risk factors of the patient are potentially avoidable.

**Keywords:** Tacrolimus; pharmacoepidemiology; drug's utilization.

---

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad se presenta un aumento en el número de personas que requieren un trasplante de órganos y para evitar el rechazo del órgano trasplantado, los pacientes requieren la administración de medicamentos como el tacrolimus para evitar el rechazo del trasplante. Sin embargo, en estos medicamentos es necesaria la ampliación del perfil de seguridad a través de los programas de farmacovigilancia.<sup>1</sup>

El tacrolimus es una lactona macrocíclica con potente actividad inmunosupresora, derivada del *Streptomyces tsukubaensis*, disponible en presentaciones endovenosas y en cápsulas por vía oral.<sup>2</sup>

El tacrolimus se une a una proteína intracelular (FKBP-12) y luego forma un complejo con el calcio, inhibiendo la actividad de la calcineurina. Este proceso interfiere con la producción de linfoquinas, tales como interleuquina 2 e inhibe la activación de linfocitos T, lo que resulta en inmunosupresión.<sup>3</sup>

La tasa de absorción de tacrolimus es variable, con un pico en las concentraciones plasmáticas entre 0,5 a 6 horas. Con una biodisponibilidad oral del 25 %, el tacrolimus se une extensamente con células sanguíneas. El tiempo de vida media es de 12 horas y la depuración sanguínea es de aproximadamente 0,06 l/h/kg, la cual disminuye con reducción de la función hepática.<sup>2</sup>

El tacrolimus es 100 veces más potente que la ciclosporina, ya que inhibe la activación de los leucotrienos mediante el bloqueo de la síntesis de IL-2. Esta situación también puede derivar en mayor frecuencia de reacciones adversas de tipo infeccioso viral, bacteriano o fúngico.<sup>4</sup>

El Instituto Nacional de vigilancia del Medicamento (INVIMA) de Colombia aprueba su utilización en pacientes con trasplantes

renales y hepáticos, así como en la fase de inducción de los de corazón, pulmón y páncreas.<sup>4-6</sup>

Dentro de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentes del tacrolimus se describe taquicardia, alteraciones isquémicas coronarias, anemia, leucopenia, trombocitopenia, temblor, cefalea, visión borrosa, tinnitus, disnea, diarrea, náusea, nefrotoxicidad, e hiperglicemia.<sup>4,7</sup>

De forma menos frecuente se describe hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hirsutismo, ginecomastia.<sup>4,6</sup>

El Programa Distrital de Farmacovigilancia (PDFV) de Bogotá -a través de farmacovigilancia pasiva- posee una base de datos con los reportes de eventos adversos a medicamentos reportados, tanto por instituciones de salud como por parte de la comunidad en general.<sup>8</sup> La farmacovigilancia pasiva es el método de reporte espontáneo de las reacciones adversas a medicamentos, de los profesionales sanitarios y de la comunidad en general.<sup>9</sup>

En el caso de las reacciones adversas, estas se pueden clasificar de acuerdo al mecanismo de reacción adversa especificado por *Rawlins y Thompson*, que incluyen las reacciones de tipo F, correspondientes al fallo terapéutico.<sup>10-13</sup>

En lo relacionado con interacciones, se destaca el aumento de la nefrotoxicidad con el uso concomitante del tacrolimus con medicamentos como anfotericina B, ibuprofeno, antibióticos como vancomicina o aminoglucósidos y antineoplásicos como cisplatino o medios de contraste. También se aumenta el riesgo de inmunosupresión y del riesgo de infecciones con el uso concomitante de adalimumab, canakinumab, infliximab, tocilizumab, ustekinumab y otros medicamentos inmunosupresores como everolimus, ciclosporina, prednisolona o micofenolato de mofetilo.

Dentro de las interacciones que aumentan las concentraciones del tacrolimus en sangre se encuentra el uso concomitante con claritromicina, omeprazol, lovastatina y amiodarona. Estas interacciones incrementan el riesgo de hiperpotasemia y se relacionan con la inhibición de la isoenzima CYP3A4, quien es la encargada de metabolizar el tacrolimus como medicamento a nivel hepático e intestinal. Otras interacciones descritas son hipomagnesemia por omeprazol, prolongación del intervalo QT por el uso concomitante de mefloquina, haloperidol, ondansetron o quinidina.<sup>14-16</sup>

Estudios de farmacovigilancia con el tacrolimus han reportado neurotoxicidad al observar síntomas como dolores de cabeza. También han descrito alteraciones electrolíticas como hipercalcemia e hipomagnesemia y efectos cardiovasculares como

hipertensión, arritmia supraventricular y dislipidemia.<sup>16</sup>

Los efectos como hirsutismo o hiperplasia gingival también han sido descritos por otros estudios.<sup>17,18</sup> En otros trabajos se ha descrito intolerancia a la glucosa, diabetes, nefrotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad con el uso intravenoso del medicamento.<sup>19-21</sup>

En el presente estudio se propuso caracterizar los eventos adversos asociados al uso del tacrolimus, obtenidos a través de farmacovigilancia pasiva por el Programa Distrital de Farmacovigilancia D.C. de Bogotá.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal con los reportes de enero del 2012 a diciembre del 2015, obtenidos con el medicamento tacrolimus a través de farmacovigilancia pasiva, por parte del Programa Distrital de Farmacovigilancia. Estos reportes se almacenan en una base de datos de la Secretaría Distrital de Salud en Bogotá, Colombia. Para el presente estudio fue solicitada esta información a la entidad regulatoria, con estricta confidencialidad de la información personal en los casos reportados. El método empleado fue observacional sin intervención y cumplió con las consideraciones éticas para su desarrollo.

La clasificación de los reportes del Programa Distrital de Farmacovigilancia se realizó en las categorías RAM y PRM (problemas relacionados con medicamentos), y luego mediante un análisis por tipo mecanismo de reacción adversa -con la clasificación de Rawlings y Thompson-, además de otro análisis de causalidad por algoritmo de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se analizaron también los fallos terapéuticos a través del algoritmo CIMUN y los problemas relacionados con medicamentos a través del Tercer Consenso de Granada.

En el análisis de causalidad realizado a través del algoritmo de la OMS,<sup>11,12</sup> se responden las siguientes preguntas:

- ¿La administración o el consumo del medicamento se produjo antes de la aparición del evento adverso?
- ¿Existen reportes previos de este evento y con qué frecuencia se presentan?
- ¿Hay alguna relación entre los síntomas del evento adverso y el mecanismo de acción del medicamento?
- ¿El evento pudo presentarse por otras causas como enfermedades concomitantes u otros medicamentos consumidos?

En el cuadro se muestra el algoritmo del Centro de Información en Medicamentos de la Universidad Nacional de Colombia (CIMUN), el cual incluye las siguientes categorías: aspectos farmacocinéticos como en medicamentos de margen terapéutico estrecho, condiciones clínicas del paciente que alteran la farmacocinética del medicamento, uso del medicamento de forma correcta de acuerdo a la prescripción o técnica adecuada en la administración, interacciones potenciales asociadas, intereses comerciales como el especificar el uso de una marca comercial específica, calidad en manufactura como problemas biofarmacéuticos y problemas en el almacenamiento, factores idiosincráticos por los cuales no se puede explicar el fallo terapéutico e información insuficiente.

El análisis de problemas relacionados con medicamentos se realiza a través del Tercer Consenso de Granada.<sup>13</sup> ([Cuadro](#))

**Cuadro. Categorías de fallo terapéutico, de acuerdo al algoritmo CIMUN**

Aspectos Farmacocinéticos	Si la notificación se refiere a un fármaco de cinética comp estrecho margen terapéutico y manejo especial.
Condiciones clínicas del paciente	Causas clínicas que afecten la farmacocinética.
Uso del medicamento	Uso del medicamento en condiciones que alteran farmacocinética y/o farmacodinamia y/o se logra documentar su uso inadecuado.
Interacciones	Interacciones que alteren la farmacocinética farmacodinamia.
Intereses comerciales	Si la notificación se refiere explícita y exclusivamente al de un medicamento genérico o comercial y/o existencias notificaciones similares de un mismo medicamento.
Problema "biofarmacéutico" (calidad)	Si habiendo descartado uso inadecuado, causas clínicas afecten la farmacocinética e interacciones, se encuentra análisis con no conformidad, estudios de biodisponibilidad para fármacos de cinética compleja.
Factores idiosincráticos	Si no se encuentra información diferente que explique el terapéutico y se han descartado problemas biofarmacéuticos.
No cuenta con información suficiente para el análisis	Si el caso de fallo terapéutico no cuenta con información suficiente para el análisis.

Fuente: Algoritmo del Centro de Información en Medicamentos de la Universidad Nacional de Colombia (CIMUN), 2012.

La información estadística se hizo a través de datos y frecuencia de presentación de variables sociodemográficas como edad, sexo y gravedad.

El presente estudio es una iniciativa acorde con las políticas del Instituto Nacional de Vigilancia del Medicamento y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), quienes advierten que se debe notificar y analizar los eventos adversos al tacrolimus en la etapa

de poscomercialización, además de supervisar la relación beneficio/riesgo.<sup>5,15</sup>

## RESULTADOS

La base de datos de la Secretaría Distrital de Salud del Programa Distrital de Farmacovigilancia, en el periodo comprendido entre los años 2012 y 2015, presenta 50 reportes de eventos adversos al tacrolimus y todos corresponden a reacciones adversas.

El 54 % (27) de los eventos fueron reportados en el año 2015, el 39 % (21) fue reportado en el 2014 y el resto en los otros dos años.

El 22 % de las reacciones adversas (11 casos) se encuentra entre los 50 a 60 años, con una media poblacional de 50 años.

El 59 % corresponde a reacciones serias y 35 % a reacciones adversas no serias.

De los 50 casos, el desenlace fue la muerte en 19 pacientes (38 %) y en 12 pacientes (24 %), el resultado final fue la hospitalización.

De acuerdo al algoritmo OMS, 26 reportes (60 %) corresponden a la causalidad posible, 11 (22 %) a la categoría de probable, 8 (16 %) a la categoría de condicional/ no clasificada.

Según tipo de las reacciones adversas a medicamentos el 61 % de los reportes se encuentran en el tipo B o idiosincrática según clasificación de Rawlins y Thompson. Estas reacciones adversas no tienen causa aparente, no se pueden explicar por el mecanismo de acción del fármaco. El 12 % corresponde a reacciones adversas tipo A, asociadas al mecanismo de acción del tacrolimus y su efecto inmunosupresor. En menor porcentaje aparecen las reacciones tipo C por uso crónico del medicamento y las reacciones tipo fallo terapéutico.

La [tabla](#) muestra la descripción de las reacciones adversas según la clasificación *SubWhoart* de la OMS. Dentro de las reacciones adversas descritas se destaca la aparición de neoplasias como carcinoma en un 10 %, el fallo terapéutico y el paro cardiorespiratorio en un 8 %, en menor porcentaje (4 %) aparecen alteración de la función renal, infarto agudo de miocardio, infección de vías urinarias, neumonía y edema pulmonar.

**Tabla.** Descripción de reacción adversa a medicamento por *SubWhoart*

Descripción reacción adversa a medicamento (RAM) por <i>Subwhoart</i>	A	B	C	F	Total
Carcinoma	-	4	1	-	5
Medicina inefectiva	-	-	-	5	5
Paro cardiorrespiratorio	-	4	-	-	4
Muerte sin causa asociada	-	3	-	-	3
Poliomielitis	-	3	-	-	3
Síndrome nefrótico	-	-	3	-	3
Función renal alterada	1	1	-	-	2
Infarto de miocardio	-	2	-	-	2
Infección vías urinarias	2	-	-	-	2
Neumonía	-	1	1	-	2
Edema de Pulmón	-	2	-	-	2
Acidosis	-	1	-	-	1
Lesión Cerebrovascular	-	1	-	-	1
Diabetes Mellitus	1	-	-	-	1
Diarrea	1	-	-	-	1
Edema angioneurótico agravado	-	1	-	-	1
Edema de pulmón	-	1	-	-	1
Fibrilación cardiaca	-	1	-	-	1
Función anormal hepática agravada	-	1	-	-	1
Infección Bacteriana	1	-	-	-	1
Infección micótica	1	-	-	-	1
Infección por el virus Cytomegalus	1	-	-	-	1
Irritación ocular	-	1	-	-	1
Pancreatitis	-	1	-	-	1
Complicaciones Quirúrgicas	-	1	-	-	1
Sepsis	1	-	-	-	1
Temblor	-	1	-	-	1
Tuberculosis	1	-	-	-	1
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>50</b>

De acuerdo al motivo de prescripción, la mayoría de reportes están asociados a la indicación trasplante. El trasplante de riñón fue la principal indicación en 36 reportes (72 %).

## DISCUSIÓN

En el estudio de *Riva* y otros, se hizo seguimiento a 29 pacientes en tratamiento con el tacrolimus y se encontraron 46 reacciones adversas, un número menor al hallado en la presente investigación. En otros estudios como el de *Emre S* y otros, se reportaron 81 eventos asociados al uso del tacrolimus, mayor número de eventos en comparación con nuestro estudio.



En el estudio de *Pratschke J* y otros -producto del seguimiento de 31 pacientes en manejo con el tacrolimus- se encontró que 13 de ellos presentaron eventos adversos asociados al uso del tacrolimus.

En el estudio de *Riva* y otros, el promedio de edad de los pacientes en seguimiento fue de 14 años, situación que está relacionada con el tipo de institución donde se realizó el estudio, la cual atendía únicamente población pediátrica. La actual indagación corresponde a población adulta en su gran mayoría.

En otros estudios como el de *Pratschke J* y otros el promedio de edad fue de 52+/-9,5 años muy cercano a lo comunicado en la actual pesquisa. En el estudio de *Emre S* y otros, los pacientes estaban en ambos grupos poblacionales, es decir, en menores de 18 años y mayores de 60 años.

La mayoría de los reportes son en el género masculino, caso contrario ocurre con el estudio de *Riva* y otros, donde la mayoría de los casos se concentran en el género femenino. En el estudio de *Pratschke J* y otros, la mayoría son del género masculino (17), frente a 14 del género femenino, de forma similar a los resultados presentados en el presente trabajo.

En los hallazgos de *Riva* y otros, el 87 % corresponde a reacciones adversas no serias y el 10,9 % son reacciones serias dentro de las cuales se describe Enfermedad linfoproliferativa pos trasplante y nefrotoxicidad. Contrario a lo mostrado en el presente caso, con mayor número de reacciones adversas serias.

Ninguno de los estudios revisados encontró muertes asociadas al uso del tacrolimus, como si lo hizo la presente investigación.<sup>17,25,26</sup>

En el estudio de *Riva* y otros, se utilizó el algoritmo de naranjo y se reportaron 39 casos (84,8 %) de causalidad probable, así como cinco casos (10,9 %) de causalidad definitiva. Ninguno de los otros estudios aplica algoritmos de causalidad para el análisis de las reacciones adversas reportadas. Al compararlos se destacan los actuales resultados, al clasificar un mayor número de eventos en causalidad posible.<sup>17,25,26</sup>

Entre los resultados de *Pratschke J* y otros encuentra menor número de reacciones adversas con el uso de ciclosporina en comparación con el tacrolimus pero con similar efectividad para ambos medicamentos, sin embargo, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia muestra mayor efectividad y menor número de complicaciones cardiovasculares con el uso del tacrolimus.<sup>28</sup>

Todos los estudios revisados como el de *Emre* y otros, *Pratschke J* y otros o *Riva* y otros, tienen como principal indicación el

trasplante de riñón, de forma similar al caso discutido.<sup>17,25,26</sup>

Otros estudios describen dentro de las principales reacciones adversas al tacrolimus hipomagnesemia en un 54 %, hipertensión en un 15 % y nefrotoxicidad en un 10 %.<sup>16</sup>

En el estudio de *Emre* y otros se mencionan neurotoxicidad (20 casos) como reacciones adversas al tacrolimus, nefrotoxicidad (3 casos), hepatotoxicidad (6 casos) y cardiopatía (1 caso). En el estudio de *Pratschke J* y otros las principales reacciones adversas al tacrolimus son neurotoxicidad (20 casos), nefrotoxicidad (3 casos), hepatotoxicidad (6 casos) y cardiopatía (1 caso). Algunos autores han reportado nefrotoxicidad, principalmente por altas concentraciones del fármaco, sin embargo, estudios muestran una relación similar entre ciclosporina y el tacrolimus con la presentación de nefrotoxicidad.<sup>27,28</sup>

En tres reportes existen potenciales interacciones con claritromicina, omeprazol y lovastatina, las cuales pueden aumentar los niveles plasmáticos del tacrolimus y el riesgo derivado de ello.<sup>28</sup> En cinco reportes se evidencia el uso de inmunosupresores como Micofenolato de mofetilo o prednisolona, lo cual aumenta el riesgo de inmunosupresión. También el uso concomitante de omeprazol con el tacrolimus está asociado a hipomagnesemia, lo cual conduce a un ritmo cardíaco irregular y espasmos musculares.<sup>15,17</sup>

El presente estudio muestra que en condiciones reales de uso existen situaciones inseguras en la utilización del tacrolimus, como son las potenciales interacciones o las reacciones adversas. El conocerlas permite prevenirlas y tener un uso más seguro del tacrolimus.

En base a los resultados presentados, se recomienda en pacientes con uso del tacrolimus, monitorear la presión arterial, la función hepática y renal, las concentraciones de electrolitos como sodio, potasio o magnesio, los niveles de glucosa y lípidos en sangre. También es importante que en los casos con sospecha clínica de fallo terapéutico o interacciones farmacológicas que puedan alterar los niveles plasmáticos del tacrolimus, solicitar niveles sanguíneos del medicamento bajo una técnica estandarizada. También se recomienda evitar las interacciones sobretodo las relacionadas con nefrotoxicidad y asociadas por la administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos.

Se recomienda realizar un mayor número de estudios en etapa de poscomercialización del tacrolimus, en razón a que debe aportar información adicional a los estudios clínicos, además de propender a un uso más seguro del medicamento.

## Agradecimientos

Al Programa Distrital de Farmacovigilancia de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, por suministrarnos los datos para la realización del presente estudio. A la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A), por permitir el desarrollo del proyecto.

## Conflicto de interés

Los autores declaran que no presentan conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Wise I, Parkinson J, Raine J, Breckenridge A. New approaches to drug safety: a pharmacovigilance tool kit. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009;8(10):779-82.
2. Shrestha, BM. Two decades of tacrolimus in renal transplant: Basic Science and Clinical Evidences. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2017 [cited 2018 Jul 4];15(1):1-9. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Badri\\_Shrestha2/publication/304074233\\_Two\\_decades\\_of\\_tacrolimus\\_in\\_renal\\_transplantation\\_basic\\_science\\_and\\_clinical\\_evidences/links/584ea18b08aed95c25097073/Two-decades-of-tacrolimus-in-renal-transplantation-basic-science-and-clinical-evidences.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Badri_Shrestha2/publication/304074233_Two_decades_of_tacrolimus_in_renal_transplantation_basic_science_and_clinical_evidences/links/584ea18b08aed95c25097073/Two-decades-of-tacrolimus-in-renal-transplantation-basic-science-and-clinical-evidences.pdf)
3. Barbarino J, Staatz C, Venkataramanan R, Klein T, Altman R. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2013 [cited 2018 Jul 4];23(10):563-85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4119065/>
4. Sádaba B, Azanza J, García E, Fernández V. Posibles indicaciones del tratamiento de las enfermedades autoinmunes con tacrolimus. *Rev Medicina de la Universidad de Navarra*. 2004 [citado 4 jul 2018];48(3):24-38. Disponible en: <https://dadun.unav.edu/handle/10171/35416>
5. Instituto Nacional de Vigilancia del Medicamento. SIVICOS: registros sanitarios tacrolimus. Colombia: INVIMA; 2018 [citado 4 jul 2018]. Disponible en: [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.js](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.js)
6. Díaz C. Mecanismo de acción de los fármacos inmunosupresores. *Rev Chilena Reumatología*. 2008 [citado 4 jul 2018];24(2):73-88. Disponible en: [https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:\\_TCivxCeJZWJ:scholar.google.com/&hl=es&as\\_sdt=0,5](https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:_TCivxCeJZWJ:scholar.google.com/&hl=es&as_sdt=0,5)

7. Liang Q, Li H, Xie X, Qu F, Li X, Chen J. The efficacy and safety of tacrolimus monotherapy in adult-onset nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *Renal Failure*. 2017 [cited 2018 Jul 4];39(1):512-8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0886022X.2017.1325371>
8. Sánchez J. Síndromes de hombre rojo y Stevens-Johnson: reporte de caso al programa de farmacovigilancia distrital. *Rev Salud Bosque*. 2016;6(2):77-82. [citado 4 jul 2018]. Disponible en: [http://m.uelbosque.edu.co/sites/default/files/publicaciones/revistas/revista\\_salud\\_bos](http://m.uelbosque.edu.co/sites/default/files/publicaciones/revistas/revista_salud_bos)
9. Alfonso I, Jiménez G, Ortega G, Hevia R, Calvo D, Acosta D. Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora en Cuba. *Rev Cubana Farm*. 2017 [citado 4 jul 2018];51(1):1-10. Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/192/85>
10. Edwards I, Aronson. Adverse drug reactions: definitions diagnosis and management. *The Lancet*. 2000 [cited 2018 jul 4];356(9237):1255-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600027999?via%3Dihub>
11. Pan American Health Organization. Harmonization, Drug Regulatory. Good Pharmacovigilance Practices. In: Good Pharmacovigilance Practices for the Americas. PAHO Headquarters Library; 2011 [cited 2018 Jul 4]. p. 5-19. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
12. Coleman J, Pontefract S. Adverse drug reactions. *Clinical Medicine*. 2016 [cited 2018 Jul 4];16(5):481-5. Available from: <http://www.clinmed.rcpjournals.org/content/16/5/481.full.pdf+html>
13. Vaca C, Martínez R, Gutiérrez J, Pedraza R, Figueras A. Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports-proposal and pilot analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2013;22(2):199-206. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pds.3355>
14. Comité de consenso. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *ARS Pharmaceutica*. 2007 [citado 4 jul 2018];48(1):5-17. Disponible en: <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/374.pdf>
15. Agencia española del medicamento (AEMPS). Ficha técnica tacrolimus. Madrid: AEMPS; 2017 [citado 4 jul 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76115/FichaTecnica\\_76115.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76115/FichaTecnica_76115.html.pdf)
16. Agencia europea del medicamento (EMA). Ficha técnica tacrolimus. 2017. [citado 4 jul 2018]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/documents/product->

[information/advagraf-epar-product-information\\_es.pdf](#)

17. Riva N, Guido P, Rousseau M, Dip M, Monteverde M, Inventarza O, Mato G, Schaiquevich P. Farmacovigilancia de inhibidores de Calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico. Farmacia Hospitalaria. 2013 [citado 4 jul 2018];37(6):441-9. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1130-63432013000600003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1130-63432013000600003)
18. Kim B, Shin H, Jung Y, Rim H. A case of tacrolimus-induced supraventricular arrhythmia after kidney transplantation. 2013 [cited 2018 jul 4];(3):205-7. Available from:  
<http://www.scielo.br/pdf/spmj/v131n3/1516-3180-spmj-131-03-205.pdf>
19. Nacif I, Ibrahim A, Soares R, Augusto M, Andraus W, Cruz R, Carneiro L. An analysis of tacrolimus-related complications in the first 30 days after liver transplantation. Clinics. 2014 [cited 2018 Jul 4];69(11):745-9. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4255082/pdf/cIn-69-11-745.pdf>
20. Oh ch-k, Huh K; Lee J; Cho H; Kim Y. Safety and Efficacy of Conversion from Twice-Daily tacrolimus to Once-Daily tacrolimus One Month after Transplantation: Randomized Controlled Trial in Adult Renal Transplantation. Yonsei Med J. 2014 [cited 2018 Jul 4];55(5):1341-7. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108821/pdf/ymj-55-1341.pdf>
21. Nicolai S, Bunyavanich S. Hypersensitivity reaction to intravenous but not oral tacrolimus. Transplantation. 2012 [cited 2018 Jul 4];94(9):61-3. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491576/pdf/nihms406703.pdf>
22. Ministerio de salud y protección social, Resolución número 1124, Bogotá, Colombia (2016). [citado 4 jul 2018]. Disponible en:  
<https://www.invima.gov.co/images/bioequivalencia/Resoluci%C3%B3n%201124%20de>
23. Mohammadpour N, Elyasi S, Vahdati N, Mohammadpour A, Shamsara J. A review on therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. Iranian Journal Basic Medical Science. 2011 [cited 2018 Jul 4];14(6):485-98. Available from:  
[http://ijbms.mums.ac.ir/article\\_5047\\_4781aed2144481e8c9f5af32a31b2968.pdf](http://ijbms.mums.ac.ir/article_5047_4781aed2144481e8c9f5af32a31b2968.pdf)
24. Nayeri A, Wu S, Adams E, Tanner C, Meshman J, Saini I, Reid W. Acute calcineurin inhibitor nephrotoxicity secondary to turmeric intake: a case report. Transplantation proceedings. 2017 [cited 2018 jul 4];49(1):198-200. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134516308636?via%3Dihub>
25. Emre S, Genyk Y, Schluger L, Fishbein T, Guy S, Sheiner P,



Copyright of Revista Cubana de Farmacia is the property of Centro Nacional de Informacion de Ciencias Medicas and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.