





UNIVERSIDAD DE CANTABRIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA

# **EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA RETIRADA DE CORTICOIDES TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO**

Tesis presentada por: Jaime Lucas Cabornero

Para optar al grado de Doctor por la Universidad de  
Cantabria

Dirigida por: José Antonio Vázquez de Prada Tiffe

Santander, Febrero 2016



Don **José Antonio Vázquez de Prada Tiffe**, Doctor en Medicina por la Universidad de Cantabria y Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,

CERTIFICA QUE,

El trabajo de investigación titulado: **"Eficacia y seguridad de la retirada de corticoides tras el trasplante cardíaco"**

Presentado por Don **Jaime Lucas Cabornero** para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Cantabria, ha sido realizado bajo mi dirección.

Considero que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para su lectura y defensa.

Y para que surta los efectos oportunos, expido el presente certificado en Santander a 15 de Enero de 2016

Fdo. José Antonio Vázquez de Prada Tiffe



## **AGRADECIMIENTOS**

A mi director, el Dr. José Antonio Vázquez de Prada Tiffe, por su gran trabajo y constante apoyo en los momentos difíciles.

Al Dr. Iñaki Villanueva Benito, por la gran ayuda y apoyo prestados en el apartado estadístico.

## ***DEDICATORIA***

A mi mujer Victoria, por tantas cosas.

A mis hijos, Juan y Martín, que me dan fuerza cada día.

A mis padres, por educarme en valores como el esfuerzo y el sacrificio, sin los cuales, nunca hubiese logrado culminar este proyecto.

A mi hermano Jorge, por su enorme ayuda en los momentos difíciles de este estudio.

A Laura y Miguel Ángel, por su apoyo constante.



## **ABREVIATURAS:**

AZA	Azatioprina.
BEM	Biopsia endomiocárdica.
CsA	Ciclosporina A.
DE	Desviación estándar.
EVE	Everolimus.
EVI	Enfermedad vascular del injerto.
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
HUMV	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
ICN	Inhibidores de la calcineurina.
IL-2	Interleucina 2.
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Trasplantation.</i>
MMF	Micofenolato de mofetilo.
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin.</i>
mTORi	Inhibidores del mTor.
RETC	Registro Español de Trasplante Cardíaco.
SRL	Sirolimus.
TAC	Tacrolimus.



## ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN: .....	1
1.1 PRINCIPIOS DE LA INMUNOSUPRESIÓN: .....	2
1.2 TRIPLE TERAPIA INMUNOSUPRESORA: .....	2
1.2.1 Inhibidores de la calcineurina (ICN): .....	3
1.2.2 Antimitóticos: .....	3
1.2.3 Inhibidores de la señal de proliferación o del <i>mammalian target of rapamycin</i> (m-TORi): .....	4
1.2.4 Corticoides: .....	4
1.3 MINIMIZACIÓN EVOLUTIVA DE LA TRIPLE TERAPIA INMUNOSUPRESORA: .....	6
1.4 ESTRATEGIAS DE BAJA INTENSIDAD INMUNOSUPRESORA: .....	7
1.5 JUSTIFICACIÓN DE LOS PROTOCOLOS DE RETIRADA DE CORTICOIDES: .....	8
1.6 PRIMERAS EXPERIENCIAS EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES TRAS EL TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO: .....	9
1.7 PROTOCOLOS DE RETIRADA DE CORTICOIDES TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO: .....	9
1.7.1 Protocolos de retirada tardía de los corticoides (tras los primeros 6 meses post-trasplante): .....	10
1.7.2 Protocolos de retirada precoz de los corticoides (en los primeros 6 meses post-trasplante): .....	16
1.7.3 Protocolos completamente libres de corticoides: .....	20
1.8 PROTOCOLOS DE RETIRADA DE CORTICOIDES EN OTROS TRASPLANTES DE ÓRGANO SÓLIDO: .....	24
1.8.1 Trasplante renal: .....	24
1.8.2 Trasplante hepático: .....	25

1.8.3 Trasplante pancreático: .....	25
1.9 Aplicación en LA práctica clínica de la retirada de corticoides: .....	25
2. HIPÓTESIS: .....	28
3. OBJETIVOS: .....	29
4. MATERIAL Y MÉTODOS: .....	30
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO: .....	30
4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	30
4.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: .....	30
4.4 Características basales: .....	31
4.5 Inmunosupresión: .....	31
4.5.1 Inhibidores de la calcineurina (ICN): .....	32
4.5.2 Antimitóticos: .....	32
4.5.3 Inhibidores de la señal de proliferación o del <i>Mammalian target of Rapamycin</i> (m-TORi): .....	32
4.5.4 Corticoides: .....	33
4.5.5 Terapia de inducción: .....	33
4.6 Protocolo de retirada de corticoides: .....	33
4.7 ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO CLÍNICO-ECOCARDIOGRÁFICO: .....	36
4.8 Rechazo DEL INJERTO: .....	37
4.8.1 Definición: .....	37
4.8.2 Tratamiento del rechazo agudo del injerto: .....	38
4.9 CRITERIOS DE ÉXITO/FRACASO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES: .....	38
4.10 REINTRODUCCIÓN DE CORTICOIDES: .....	39
4.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO: .....	39

5. RESULTADOS:.....	41
5.1 Cohorte a estudio: .....	41
5.1.1 Análisis de los pacientes con éxito en la retirada de corticoides:	43
5.1.2 Análisis de los pacientes con fracaso en la retirada de corticoides:	44
5.1.3 Características basales de la cohorte a estudio: .....	45
5.1.4 Supervivencia de la cohorte:.....	46
5.1.5 Causas de muerte de la cohorte:.....	46
5.1.6 Análisis de rechazos del injerto en la cohorte:.....	47
5.2 COMPARACIÓN DE RESULTADOS ENTRE LOS GRUPOS DE ÉXITO Y FRACASO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES: .....	49
5.2.1 Características basales de los grupos de éxito y fracaso en la retirada de corticoides: .....	49
5.2.2 Supervivencia de los grupos de éxito y fracaso en la retirada de corticoides: .....	51
5.2.3 Causas de muerte en los grupos de éxito y fracaso en la retirada de corticoides: .....	52
5.2.4 Análisis de rechazos del injerto en los grupos de éxito y fracaso en la retirada de corticoides: .....	53
5.3 REINTRODUCCIÓN DE CORTICOIDES: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON ÉXITO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES EN EL 1º INTENTO, QUE PRECISAN REINTRODUCCIÓN:.....	56
5.3.1 Tiempo transcurrido desde la retirada de corticoides hasta la reintroducción:.....	58
5.3.2 Causas que motivan la reintroducción de corticoides:.....	59
5.3.3 Análisis de las características del rechazo que motiva la reintroducción de corticoides:.....	61
5.4 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POR SUBGRUPOS: .....	62

5.5 CIFRAS GLOBALES DE ÉXITO DEL PROTOCOLO DE RETIRADA TARDÍA DE CORTICOIDES DEL HUMV:.....	63
6. DISCUSIÓN: .....	65
EL ÉXITO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES: .....	66
LA REINTRODUCCIÓN DE CORTICOIDES:.....	67
SUPERVIVENCIA EN LA COHORTE: .....	69
CAUSAS DE MUERTE:.....	69
COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE ÉXITO Y FRACASO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES: .....	70
LA APLICACIÓN CLÍNICA DE LA RETIRADA DE CORTICOIDES: .....	72
LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO: .....	73
7. CONCLUSIONES:.....	75
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	76



# **1. INTRODUCCIÓN.**

## **1. INTRODUCCIÓN:**

Desde el primer trasplante cardíaco en 1967, los resultados han mejorado de forma significativa <sup>1-3</sup> gracias a la evolución de los cuidados médicos y las técnicas quirúrgicas, pero especialmente, gracias al avance en el campo de la inmunosupresión. Desde entonces, las estrategias y los fármacos utilizados para la inmunosupresión han mejorado considerablemente, pero es a partir de la introducción de la ciclosporina A (CsA) en 1983, cuando el trasplante de órganos empieza a considerarse una posibilidad real por parte de la comunidad científica. Posteriormente, la optimización de las terapias farmacológicas se ha centrado en el paso de drogas que proporcionaban un efecto inmunosupresor amplio e inespecífico, a fármacos con dianas farmacológicas más específicas y selectivas, que han permitido reducir el número de infecciones y episodios de rechazo. Así, en la década de los 90, aparecen inmunosupresores contemporáneos como el tacrolimus (TAC) y el micofenolato de mofetilo (MMF), que han demostrado mayor eficacia inmunosupresora que la CsA y la azatioprina (AZA) respectivamente, en la reducción del número de episodios de rechazo <sup>4-7</sup>. En los últimos 15 años, la aparición de nuevas terapias de inducción, con mejor perfil de eficacia y seguridad <sup>8,9</sup>, han generado un aumento progresivo en el empleo de estos tratamientos inmunosupresores, hasta su uso casi generalizado actual <sup>3</sup>.

Gracias a la combinación de estas nuevas terapias inmunosupresoras, se ha logrado reducir significativamente la incidencia y la mortalidad por rechazo agudo del injerto. A nivel mundial, el porcentaje de pacientes que presentan un rechazo durante el primer año post-trasplante, ha descendido de un 30% en el período de 2004-2006, a un 25% en 2010-2012 <sup>10</sup>. Según los datos del XXVI informe del Registro Español de Trasplante Cardíaco (RETC) publicado en 2015 <sup>3</sup>, que recoge la experiencia de más de 6600 trasplantes incluidos desde 1984, la mortalidad por rechazo agudo en el total de la cohorte es de 6,8%. Sin embargo, el último registro de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) publicado en 2015 <sup>1</sup>, reporta una mortalidad por rechazo agudo del 2%. A pesar de las diferencias entre los dos últimos

registros citados <sup>1,3</sup>, sus cifras de mortalidad por rechazo agudo son inferiores al 8%, registrado en el XVIII informe del RETC publicado en 2007. Sin embargo, existen causas crecientes de muerte, entre las cuales destacan las infecciones (16,5%) y las neoplasias malignas (12,5%) <sup>3</sup>. El aumento de estas últimas causas, se puede atribuir, al menos en gran parte a los efectos secundarios de las terapias inmunosupresoras mantenidas crónicamente.

Por lo tanto, es de gran importancia lograr un equilibrio entre los efectos terapéuticos y deletéreos de las terapias inmunosupresoras.

### 1.1 PRINCIPIOS DE LA INMUNOSUPRESIÓN:

1. La terapia inmunosupresora óptima se puede definir como aquella en la que se logran las mínimas dosis de una combinación de fármacos inmunosupresores, suficientes como para evitar episodios de rechazo del injerto, y a la vez no excesivas para minimizar los efectos secundarios de estas drogas.

2. La combinación de varios inmunosupresores con diferentes mecanismos de acción, permite minimizar el riesgo de rechazo y reducir los efectos secundarios de las drogas.

3. El riesgo de rechazo del injerto es mayor en los primeros meses post-trasplante <sup>11-13</sup>, descendiendo con el paso del tiempo.

### 1.2 TRIPLE TERAPIA INMUNOSUPRESORA:

La selección de la terapia óptima inmunosupresora se basa, en la evidencia clínica que aportan los diferentes ensayos sobre inmunosupresión <sup>4,14-21</sup> y en la experiencia de los equipos clínicos para adaptar estos protocolos a cada paciente, con el fin de ofrecer una inmunosupresión individualizada y optimizar los resultados.

Actualmente, tras el trasplante cardíaco, la mayoría de los centros utilizan protocolos de mantenimiento de inmunosupresión basados en la triple terapia <sup>2,10</sup> que consiste en la combinación de un inhibidor de la calcineurina (ICN), un antimitótico y los corticoides.

### 1.2.1 Inhibidores de la calcineurina (ICN):

Desde su introducción en 1983, los ICN son el pilar fundamental en la inmunosupresión en el trasplante de órganos sólidos. Estos fármacos inhibe la calcineurina intracelular, bloqueando así la transcripción de genes que codifican la interleucina 2 (IL-2) y otras citocinas inflamatorias. De esta forma, se previene la proliferación y activación de los linfocitos T. Dentro de este grupo farmacológico, encontramos la ciclosporina A (CsA) y el tacrolimus (TAC). Este último ha demostrado ser más efectivo en la reducción en el número de episodios de rechazo <sup>4-6</sup> y presenta un mejor perfil de seguridad neta <sup>15,20,21</sup>. Ante esta evidencia científica, desde el año 1998 el TAC se ha empezado a incorporar de forma progresiva en los protocolos inmunosupresores iniciales tras un trasplante cardíaco, convirtiéndose en el ICN más empleado como terapia inicial desde 2006, y alcanzando cifras del 87% de los trasplantes realizados en España en el año 2014 <sup>3</sup>.

### 1.2.2 Antimitóticos:

Los agentes antimitóticos interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos y ejercen su efecto inmunosupresor inhibiendo la proliferación de los linfocitos T y B. Además, mediante la inhibición de la síntesis de las purinas, la AZA tiene un efecto antiproliferativo sobre los leucocitos. Dentro de este grupo farmacológico, encontramos la azatioprina (AZA) y el micofenolato de mofetilo (MMF), o su análogo el ácido micofenólico. Este último, ha demostrado ser más efectivo en la reducción en el número de episodios de rechazo <sup>4,14</sup> y en la mortalidad <sup>14</sup>. La menor selectividad de la inmunosupresión ejercida por la AZA, explica que presente mayor riesgo de infecciones oportunistas y citopenias, que su alternativa contemporáneo, el MMF. En base a estos datos, desde 1991

la comunidad trasplantadora empezó a utilizar el MMF de forma progresiva en los protocolos inmunosupresores iniciales tras un trasplante cardíaco, convirtiéndose en el antimetabólico más empleado como terapia inicial desde 2001, y alcanzando cifras del 95% de los trasplantes realizados en España en el año 2014 <sup>3</sup>.

### 1.2.3 Inhibidores de la señal de proliferación o del *mammalian target of rapamycin* (m-TORi):

Estas drogas realizan su efecto inmunosupresor, inhibiendo una proteína citoplasmática llamada mTOR, que está involucrada en la transducción de señales desde el receptor de IL-2 al núcleo celular. La principal consecuencia a nivel inmunitario es la inhibición de la proliferación de linfocitos T y B mediada por interleucinas <sup>22</sup>. Dentro de este grupo farmacológico, encontramos el everolimus (EVE) y el sirolimus (SRL). Sus principales indicaciones, son los pacientes con insuficiencia renal <sup>23</sup>, enfermedad vascular del injerto (EVI) <sup>17</sup> y neoplasias <sup>24-26</sup>, ya que tienen mejor perfil que otros inmunosupresores en estos contextos. Sin embargo, su uso se ha limitado parcialmente por la alta incidencia de efectos secundarios y el porcentaje de interrupciones del tratamiento <sup>24,27,28</sup>. En la actualidad, los niveles óptimos de mTORi en un régimen libre de ICN, no se han establecido plenamente <sup>29</sup>. Así, en el total de la cohorte del XXVI informe del RETC <sup>3</sup>, el 23% y el 4,9% de los trasplantes están bajo tratamiento con EVE y SRL respectivamente al final del seguimiento.

### 1.2.4 Corticoides:

Los corticoides son potentes antiinflamatorios no específicos, que interrumpen la respuesta inmune a múltiples niveles <sup>30</sup>. Son fármacos ampliamente conocidos y de eficacia probada en el campo de la inmunosupresión, formando parte de todas las fases de la inmunosupresión (inducción, mantenimiento y tratamiento del rechazo) <sup>11</sup>. Los más utilizados son la prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona. Sin embargo, a pesar de

su alta eficacia en la prevención y tratamiento del rechazo, su principal limitación es la elevada tasa de efectos secundarios y morbilidad, que se relacionan con la dosis y el tiempo de tratamiento <sup>31,32</sup>. Por ello, aunque la mayoría de los grupos incluyen los corticoides como parte de la triple terapia inmunosupresora inicial tras un trasplante cardíaco <sup>1,2,3</sup>, los protocolos de reducción de dosis o retirada son cada vez más frecuentes entre la comunidad trasplantadora <sup>1,2,3</sup>, con el fin de reducir el impacto de sus efectos secundarios. Así, en el total de la cohorte del XXVI informe del RETC <sup>3</sup>, mientras el 98,4% de los trasplantes están con corticoides al inicio de la inmunosupresión, esta cifra se reduce al 61,6% al final del seguimiento.

Las guías de práctica clínica de la ISHLT de 2010 <sup>29</sup> proponen las siguientes recomendaciones para establecer una terapia inmunosupresora de mantenimiento:

- Recomiendan un ICN como tratamiento estándar en inmunosupresión de mantenimiento tras el trasplante cardíaco (Recomendación: IIa; nivel de evidencia: B).

- Aconsejan el uso de un antimetabólico (preferiblemente el MMF) o un m-TORi como parte del esquema inmunosupresor de mantenimiento (IIa; B).

- Consideran a los corticoides como un tratamiento inmunosupresor clave y califican de "aceptable" cualquiera de las estrategias de retirada, siempre y cuando no existan episodios recientes de rechazo del injerto (IIa; B).

En base a estas recomendaciones, según datos del XXVI informe del RETC <sup>3</sup>, el 100% de los pacientes de la serie reciben un ICN al alta del trasplante y el 98% reciben tratamiento con un antimetabólico y corticoides, posicionando a la triple terapia inmunosupresora como el esquema inmunosupresor de elección tras el trasplante cardíaco.

### 1.3 MINIMIZACIÓN EVOLUTIVA DE LA TRIPLE TERAPIA INMUNOSUPRESORA:

La inmunobiología del trasplante condiciona que el riesgo de rechazo del injerto sea mayor en los primeros meses post-trasplante <sup>11-13</sup>, período en el que es fundamental garantizar un elevado nivel de inmunosupresión. Posteriormente, el riesgo de rechazo desciende y se puede reducir el grado de inmunosupresión, en base a la evolución del injerto y al riesgo individual del paciente.

Es por ello que las guías de práctica clínica de la ISHLT de 2010 <sup>29</sup>, recomiendan una reducción progresiva de la inmunosupresión en el primer año post-trasplante. Durante la reducción de dosis de inmunosupresores, es fundamental una monitorización clínica y farmacológica estrecha de los pacientes para detectar posibles rechazos del injerto, o niveles infraterapéuticos de drogas que puedan favorecerlos. En las Tablas 1 y 2 se muestran los niveles valle recomendados para los ICN en función del tiempo de evolución tras el trasplante <sup>29</sup>. El MMF se administra en dosis fija, y no se recomienda la determinación rutinaria de niveles de ácido micofenólico para guiar el ajuste del MMF (III;C), salvo en situaciones excepcionales (IIb;C) <sup>29</sup>. Se recomienda la monitorización de los niveles valle de EVE y SRL (IIa;B) <sup>29</sup>.

Tiempo postrasplante (meses)	CsA (ng/ml)
<1,5	275 - 375
1,5 - 3	200 - 350
3 - 6	150 - 300
>6	150 - 250

**Tabla 1. Niveles valle (C0) objetivo para la CsA en función del tiempo de evolución tras el trasplante (en combinación con antimetabólitos). Indicación: IIa; nivel de evidencia: C. <sup>29</sup>**

Tiempo postrasplante (meses)	TAC (ng/ml)
<2	10 - 15
3 - 6	8 - 12
>6	5 - 10

**Tabla 2. Niveles valle (C0) objetivo para el TAC en función del tiempo de evolución tras el trasplante (en combinación con antimetabólicos). Indicación: IIa; nivel de evidencia: C. <sup>29</sup>**

#### 1.4 ESTRATEGIAS DE BAJA INTENSIDAD INMUNOSUPRESORA:

A pesar de la reducción estandarizada de la inmunosupresión durante el primer año post-trasplante, persiste una alta morbilidad por efectos secundarios de las drogas inmunosopresoras. Es por ello, que a partir del primer año post-trasplante, algunos grupos utilizan además, las estrategias de baja intensidad inmunosupresora.

Antes de implantar estas estrategias, es necesario seleccionar los candidatos adecuados, tras una evaluación de los factores que aumentan el riesgo de rechazo, como la multiparidad en mujeres <sup>33</sup>, los pacientes jóvenes, las politransfusiones, el alto grado de *mismatch* HLA-DR <sup>34-36</sup>, los episodios de rechazo en los primeros 3 meses post-trasplante, los pacientes sometidos a retrasplante o los receptores con elevada reactividad en el panel de anticuerpos <sup>37,38</sup>. Actualmente, existe una amplia variedad de estrategias de baja intensidad inmunosupresora. Estas se centran en la reducción y/o eliminación de los ICN <sup>39-46</sup> y principalmente de los corticoides, con el fin de reducir la insuficiencia renal y los efectos metabólicos respectivamente. Así históricamente, varios grupos han utilizado la reducción y/o eliminación de corticoides, introduciendo el concepto de biterapia.

## 1.5 JUSTIFICACIÓN DE LOS PROTOCOLOS DE RETIRADA DE CORTICOIDES:

Así como los ICN y los antimetabólicos se consideran pilares básicos de la inmunosupresión, existen dudas sobre la necesidad de mantener el tratamiento con corticoides a medio-largo plazo. Es por ello, que han surgido diferentes protocolos de retirada de corticoides, que se basan en los siguientes argumentos:

- Presentan una elevada tasa de efectos secundarios bien establecidos, que generan importantes comorbilidades tras el trasplante cardíaco. Varios estudios coinciden en la asociación entre la retirada de los corticoides y el descenso en la tasa de complicaciones postoperatorias, tales como las infecciones <sup>47,48</sup>, las neoplasias <sup>48</sup>, las cataratas <sup>49,50</sup>, el aumento de peso <sup>7,51</sup>, la elevación de niveles de colesterol <sup>7,51-53</sup>, la intolerancia a los hidratos de carbono y la diabetes mellitus <sup>54</sup>, la hipertensión arterial <sup>51,55,56</sup> y la disminución de la densidad mineral ósea <sup>49,50</sup>. Estos efectos deletéreos se relacionan con la dosis y el tiempo de tratamiento <sup>31,32</sup>, de ahí que sea de especial interés evitar tratamientos crónicos.

- Cada paciente, por sus diferentes características clínicas y demográficas, presenta un riesgo individual de rechazo del injerto y de complicaciones derivadas de la inmunosupresión con corticoides. Por ello es fundamental ajustar las necesidades a cada caso particular.

- En contraste con otras drogas inmunosupresoras contemporáneas con mecanismos de acción específicos, los corticoides logran su efecto inmunosupresor a través múltiples dianas y mecanismos <sup>30</sup>, algunos de los cuales son redundantes en las terapias combinadas.

- Aunque existen métodos teóricos para monitorizar los efectos terapéuticos de los corticoides, no están validados clínicamente <sup>57</sup>, y por tanto no es posible individualizar las dosis mediante estas técnicas.

- El riesgo de rechazo del injerto es mayor en los primeros meses post-trasplante <sup>11-13</sup> y desciende con el paso del tiempo. Esto plantea la posibilidad de que el efecto inmunosupresor de los corticoides, sea prescindible en las fases tardías del mantenimiento en pacientes seleccionados.

## 1.6 PRIMERAS EXPERIENCIAS EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES TRAS EL TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO:

La primera experiencia de retirada de corticoides, la hemos encontrado en el campo del trasplante renal en el año 1977. Un grupo escandinavo liderado por Thaysen et al <sup>58</sup>, comenzó desde el segundo año post-trasplante a reducir gradualmente la dosis de corticoides, hasta lograr suspenderlos en 23 pacientes (49%). Reportaron un aparente incremento del riesgo de rechazo durante la retirada, pero a pesar de ello, el 87% de los pacientes en los que se retiraron los corticoides, mantenían una función normal del injerto al final del seguimiento medio de 1,6 años.

En 1985, el grupo de Yacoub et al <sup>59, 60</sup> del Hospital Harefield de Londres fue el primero en lograr y evaluar las consecuencias de una retirada exitosa de corticoides en pacientes sometidos a trasplante cardíaco. Los prometedores resultados de este centro pionero, animaron a otros grupos de trasplante cardíaco, y desde entonces, se han publicado numerosos estudios.

## 1.7 PROTOCOLOS DE RETIRADA DE CORTICOIDES TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO:

Entre los estudios publicados sobre la retirada de corticoides tras el trasplante cardíaco, surgen diferentes protocolos encaminados a evitar, o reducir hasta suspender el empleo de corticoides. Estos protocolos de retirada de corticoides, se dividen en tres, en base al momento temporal en el que se realiza la retirada de los corticoides.

### 1.7.1 Protocolos de retirada tardía de los corticoides (tras los primeros 6 meses post-trasplante):

Los definimos como aquellos en los que la retirada de corticoides se realiza tras los primeros 6 post-trasplante. Es el protocolo que mejor se adapta a la inmunobiología del trasplante y a la cronología del rechazo. Posiblemente por ello, es la estrategia que cuenta con el mayor número de estudios publicados <sup>34,49,53,61-70</sup> (Tabla 3).

A excepción de dos estudios multicéntricos <sup>68,70</sup> que gozan de mayor tamaño muestral (media: 1374; rango: 1068-1680), el resto de estudios tiene menor tamaño muestral (media: 81; rango: 41-165). El porcentaje medio de éxito en la retirada de corticoides fue de 61% (rango: 32-100%; se excluyeron dos estudios <sup>61,68</sup> que sesgaban la selección). Pocos estudios emplean terapia de inducción. Uno de los estudios publicados con esta estrategia <sup>69</sup> logró un 100% de éxito en la retirada de corticoides, cifra muy superior a la media para este protocolo. Una de las razones que podrían explicar esos porcentajes en el grupo de Teuteberg et al <sup>69</sup>, sería el hecho de basar su estrategia inmunosupresora en fármacos contemporáneos como el TAC y el MMF. A nivel metodológico, los estudios publicados con esta estrategia de retirada tardía de corticoides, son observacionales descriptivos o comparativos. No hay ensayos clínicos randomizados que hayan evaluado esta estrategia. Entre estos estudios, existen importantes diferencias en los criterios de inclusión y exclusión, en las pautas inmunosupresoras, y en los protocolos de retirada entre otras. Posiblemente por ello, los resultados también sean heterogéneos, especialmente en el apartado del rechazo del injerto, donde encontramos estudios, tanto con aumento <sup>49,68,69</sup>, como reducción <sup>66,67</sup> en el número de rechazos en el grupo de la retirada de corticoides. En los resultados de supervivencia, existe más consistencia en los resultados a favor <sup>66,68</sup> del grupo de la retirada de corticoides.

Entre estos estudios, destacan dos observacionales multicéntricos con gran tamaño muestral <sup>36,68</sup>. En el del grupo de Opelz et Al <sup>68</sup>, se incluyen prospectivamente 420 trasplantes cardíacos en los que se retiran los

corticoides tras los primeros 6 meses post-trasplante, y se emparejan retrospectivamente con 1260 pacientes comparables en los que fracasa la retirada de corticoides. Se realiza un amplio seguimiento medio durante 6,3 años. Los autores concluyen que la supervivencia del órgano es significativamente mayor en el grupo en el que se retiran los corticoides, sin encontrar diferencias en la tasa de rechazos agudos entre los diferentes grupos.

Sin embargo, este estudio presenta limitaciones metodológicas importantes, entre las cuales destaca la ausencia de un protocolo común para definir la retirada de corticoides, mencionándose únicamente, que ésta se lleva a cabo lenta y escalonadamente, y nunca antes de los 6 meses post-trasplante <sup>68</sup>. Existe una gran heterogeneidad de los esquemas inmunosupresores empleados. El tratamiento de los rechazos agudos no está detallado y se realizaba según los protocolos habituales de cada centro. Finalmente, se incluyen pacientes de 7 países de diferentes continentes.

El segundo estudio observacional multicéntrico es el RESTCO <sup>70</sup>. Se trata de un estudio realizado en España, que incluye retrospectivamente 1068 trasplantes cardíacos entre 2000-2005 de 13 centros nacionales. Los pacientes se dividían en grupos en función del tratamiento con corticoides a lo largo del seguimiento, resultando 342 pacientes en los que se retiraron los corticoides (32%). Se analizó la mortalidad a los 5 años en los diferentes grupos, no encontrándose diferencias significativas entre los mismos, y concluyéndose por tanto que la estrategia de retirada de corticoides no condiciona la supervivencia.

Sin embargo, en este estudio también existen varias limitaciones metodológicas. Principalmente, destacamos el hecho de limitar las conclusiones a las cifras de mortalidad en cada grupo, sin existir datos sobre las causas de la misma, ni sobre la presencia de rechazos del injerto. De nuevo, al igual que en el estudio de Opelz et al <sup>68</sup>, carecemos de protocolos comunes de retirada de corticoides y probablemente exista una gran

variabilidad de esquemas inmunosupresores entre los distintos centros, que al no estar detallados, impiden extraer conclusiones específicas.

Por tanto, aunque estos dos estudios aportan el beneficio de un mayor tamaño muestral que la media, presentan importantes limitaciones metodológicas que impiden obtener conclusiones definitivas. Conscientes de ello, ambos autores concluyen apuntando la necesidad de mayores investigaciones sobre la materia.

En resumen, los protocolos de retirada tardía de los corticoides cuentan con el mayor número de estudios publicados, sin embargo, ninguno de ellos es un ensayo clínico randomizado. El porcentaje medio de éxito en la retirada de corticoides es una cifra aceptable, que mejora con el empleo de inmunosupresores contemporáneos. Los resultados sobre la incidencia de rechazo del injerto son heterogéneos, pero existe solidez en los resultados de supervivencia, en favor del grupo de éxito en la retirada tardía de corticoides.

**Tabla 3:** Principales estudios con protocolo de retirada tardía de los corticoides.

REFERENCIA (AÑO)	DISEÑO	TAMAÑO MUESTRAL (n)	PACIENTES EN LOS QUE SE INTENTA LA RETIRADA DE CORTICOIDES (número de pacientes)	ÉXITO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES número pacientes (% pacientes sobre los que se intenta la retirada)	RECHAZO	SUPERVIVENCIA
Miller et Al. <sup>61</sup> (1992)	Observacional descriptivo	48	48	48 (100%)* * sesgo de selección: eligen sólo pacientes SC. 82% al final del seguimiento.	Análisis para toda la muestra: % pacientes con rechazo: 18%.	No analizada.
Kobashigawa et Al. <sup>62</sup> (1992)	Observacional descriptivo	68	68	53 (78%)	Análisis para toda la muestra: % pacientes con rechazo: 22%.	No analizada.
Olivari et Al. <sup>49</sup> (1995)	Observacional comparativo	84	84	35 (42%)	% pacientes con rechazo: 54% (SC) Vs. 12% (CC); (p significativa).	No diferencias.
Kobashigawa et Al. <sup>34</sup> (1995)	Observacional descriptivo	101	101	83 (82%)	No analizado.	No analizada.
Seydoux et Al. <sup>63</sup> (1997)	Observacional retrospectivo comparativo	64	64	37 (58%)	Reducción no significativa en SC.	No analizada.

CC: Grupo fracaso retirada de corticoides; SC: Grupo éxito retirada corticoides

**Tabla 3:** Principales estudios con protocolo de retirada tardía de los corticoides. (continuación)

REFERENCIA (AÑO)	DISEÑO	TAMAÑO MUESTRAL (n)	PACIENTES EN LOS QUE SE INTENTA LA RETIRADA DE CORTICOIDES (número de pacientes)	ÉXITO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES número pacientes (% pacientes en los que se intenta la retirada)	RECHAZO	SUPERVIVENCIA
Delgado et Al. <sup>64</sup> (1999)	Observacional prospectivo comparativo	44	44	23 (52%)	% pacientes con rechazo al 1º año: 23% (SC) Vs. 18% (CC); (p 0,825).	No analizada.
Oaks et Al. <sup>65</sup> (2001)	Observacional retrospectivo descriptivo	56	56	28 (50%)	Análisis para toda la muestra: % pacientes con rechazo a los 6, 12, 24 meses de 39%, 39% y 41%.	Análisis para toda la muestra: Supervivencia a 1, 3, 5 años de 98%, 93% y 88%.
Felkel et Al. <sup>66</sup> (2002)	Observacional retrospectivo comparativo	137	137	72 (53%)	Rechazos por paciente: 1,3 (SC) Vs. 2,3 (CC); (p<0,0001).	Supervivencia a 5 años: 93% (SC) Vs 77% (CC); (p 0,0001).
Mehra et Al. <sup>67</sup> (2004)	Observacional prospectivo comparativo	41	41	25 (61%)	Rechazos por paciente y año: 0,22 (SC) Vs. 0,88 (CC); (p 0,04).	No analizada.
Opelz et Al. <sup>68</sup> (2005)	Observacional prospectivo con controles retrospectivos	1680	420	420 (100%)* * sesgo de selección: eligen sólo pacientes SC.	% pacientes con rechazo a los 5 años: 35% (SC) Vs. 30% (CC); (p 0,1487).	Supervivencia a 7 años: 76% (SC) Vs 67% (CC); (p 0,0008).

CC: Grupo fracaso retirada de corticoides; SC: Grupo éxito retirada corticoides

**Tabla 3:** Principales estudios con protocolo de retirada tardía de los corticoides. (continuación)

REFERENCIA (AÑO)	DISEÑO	TAMAÑO MUESTRAL (n)	PACIENTES EN LOS QUE SE INTENTA LA RETIRADA DE CORTICOIDES (número de pacientes)	ÉXITO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES número pacientes (% pacientes en los que se intenta la retirada)	RECHAZO	SUPERVIVENCIA
Teuteberg et Al. <sup>69</sup> (2008)	Observacional retrospectivo comparativo	165	165	165 (100%)	% pacientes con rechazo al 1º año: 49% (SC) Vs. 40% (CC); (p 0,24).	No diferencias.
Castel et Al. <sup>53</sup> (2009)	Observacional retrospectivo comparativo	86	86	56 (63%)	Análisis para toda la muestra: % pacientes con rechazo: 17%.	Supervivencia al final del seguimiento: 86% (SC) Vs 89% (CC); (p no significativa).
Delgado et Al. <sup>70</sup> (2012)	Observacional retrospectivo comparativo	1068	1068	342 (32%)	No analizado.	No diferencias (p 0,34).

CC: Grupo fracaso retirada de corticoides; SC: Grupo éxito retirada corticoides

### 1.7.2 Protocolos de retirada precoz de los corticoides (en los primeros 6 meses post-trasplante):

Los definimos como aquellos en los que la retirada de corticoides se realiza en los primeros 6 post-trasplante. En la Tabla 4 figuran los principales estudios publicados con este protocolo de retirada <sup>33,48,55,71</sup>.

El tamaño muestral es de grado medio (media: 151; rango: 33-364). El porcentaje medio de éxito en la retirada de corticoides fue de 67% (rango: 30-100%). La mitad de los estudios emplean terapia de inducción <sup>33,55</sup>. A nivel metodológico, se trata de estudios observacionales descriptivos o comparativos. No hay ensayos clínicos randomizados que hayan evaluado esta estrategia. Al igual que en el protocolo de retirada tardía, existen importantes diferencias metodológicas entre los diferentes estudios, que dificultan las comparaciones. En los estudios analizados, los resultados de rechazo del injerto son heterogéneos, sin embargo los de supervivencia son favorables de forma generalizada en el grupo de la retirada de corticoides.

Al analizar la metodología de estos estudios, destaca un importante sesgo de selección, que podría explicar los resultados. Se parte de una serie de pacientes en los que se han intentado retirar los corticoides. De ello surgen dos grupos, aquellos en los que se ha logrado con éxito la retirada, y aquellos en los que las circunstancias clínicas no lo han permitido, fracasando la retirada de corticoides. En este punto, parece lógico pensar que el grupo de pacientes en el que se ha alcanzado con éxito la retirada de corticoides, tiene un mejor perfil inmunológico y por lo tanto se trata de pacientes de menor riesgo de rechazo del injerto, hipótesis que ya fue formulada por Taylor et al <sup>33</sup> en 1996, bajo el nombre del paciente "inmunológicamente privilegiado".

Uno de los grandes estudios de inmunosupresión contemporánea en trasplante cardiaco, es el TICTAC (*Tacrolimus In Combination Tacrolimus Alone Compared*) publicado en 2011 <sup>72</sup>. A pesar de no estar diseñado para evaluar específicamente la seguridad de la retirada precoz de corticoides (motivo por el que no se incluye en la Tabla 4), se pueden extraer importantes

conclusiones. Se trata de un ensayo clínico prospectivo, randomizado y controlado, destinado a comparar monoterapia con TAC con biterapia basada en TAC y MMF. Para ello, se incluyeron 150 trasplantes cardíacos *de novo* y se aleatorizaron 1:1 a recibir monoterapia con TAC, o biterapia basada en TAC y MMF. En todos los pacientes, se emplearon corticoides durante la fase aguda del trasplante, para suspenderlos en todos los casos a las 8-9 semanas del mismo. Tras una mediana de seguimiento de 3 años, se compararon en el grupo en monoterapia y biterapia, el score de la biopsia endomiocárdica (BEM) a los 6 y 12 meses ( $0,70 \pm 0,44$  frente  $0,65 \pm 0,40$ ;  $p 0,44$ ), la incidencia de enfermedad vascular del injerto (EVI) determinada por ecografía intravascular y la supervivencia a los 3 años (94,2% frente 97%;  $p 0,58$ ), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los autores, conscientes de las limitaciones que suponen un tamaño muestral de 150 pacientes y por tanto con una potencia estadística relativamente baja, concluyeron que era posible prescindir precozmente de los corticoides y del MMF.

Las conclusiones de este artículo han sido comentadas por otros expertos en la materia como Patel J<sup>73</sup> y Kobashigawa JA<sup>74</sup>, quienes coinciden en el hecho de carecer de potencia estadística suficiente para poder demostrar diferencias en los *end points* principales. A pesar de ello, y de no ser un estudio única y específicamente diseñado para contestar a la pregunta sobre la seguridad de la retirada precoz de corticoides, se trata de un ensayo prospectivo y randomizado que logra la retirada sistemática de corticoides en 150 pacientes trasplantados cardíacos *de novo*. Esto lo convierte en una referencia obligada para los estudios de retirada de corticoides en trasplante cardíaco.

En resumen, los protocolos de retirada precoz de los corticoides cuentan con pocos estudios publicados, entre los cuales no hay ningún ensayo clínico randomizado. El porcentaje medio de éxito en la retirada de corticoides fue similar al del protocolo de retirada tardía. Los resultados de rechazo del injerto son heterogéneos, sin embargo los de supervivencia son favorables de

forma generalizada en el grupo de éxito en la retirada de corticoides. Aunque no es un estudio diseñado para valorar específicamente este protocolo de retirada precoz, el ensayo clínico TICTAC <sup>72</sup> apoya con sus resultados este protocolo.

**Tabla 4:** Principales estudios con protocolo de retirada precoz de los corticoides.

REFERENCIA (AÑO)	DISEÑO	TAMAÑO MUESTRAL (n)	PACIENTES EN LOS QUE SE INTENTA LA RETIRADA DE CORTICOIDES (número de pacientes)	ÉXITO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES número pacientes (% pacientes sobre los que se intenta la retirada)	RECHAZO	SUPERVIVENCIA
Pritzker et Al. <sup>55</sup> (1992)	Observacional prospectivo comparativo	68	36	29 (81%)	% pacientes con rechazo: 48% (SC) Vs. 53% (CC); (p 0,910).	Supervivencia a 1 y 3 años: 100% y 100% (SC) Vs. 94% y 81% (CC); (p 0,171 y p 0,049).
Taylor et Al. <sup>33</sup> (1996)	Observacional retrospectivo comparativo	364	364	111 (30%)	Rechazos por paciente y año: 0,07 (SC) Vs. 0,15 (CC); (p 0,0002).	Mortalidad por cada año: 1.7% (SC) Vs 4.7% (CC); (p<0.0001).
Rosenbaum et Al. <sup>48</sup> (2006)	Observacional retrospectivo comparativo	139	93	53 (57%)	Rechazos por paciente: En primeros 6 meses 0,44 (SC) Vs. 0,11 (CC) *no hay valor de p. En todo el seguimiento 0,78 (SC) Vs. 0,35 (CC); (p<0,01).	Supervivencia a 1, 5 y 10 años: 93%, 88% y 79% (SC) Vs. 98%, 83% y 63% (CC); (p 0,06).
Meiser et Al. <sup>71</sup> (2007)	Observacional prospectivo descriptivo	33	33	33 (100%)	Análisis para toda la muestra: Rechazos por paciente y año: 0,03.	Análisis para toda la muestra: Supervivencia a 1 y 2 años: 100%.

CC: Grupo fracaso retirada de corticoides; SC: Grupo éxito retirada corticoides

### 1.7.3 Protocolos completamente libres de corticoides:

Los definimos como aquellos en los que no se utilizan corticoides tras el trasplante cardíaco. Se trata de un protocolo "arriesgado" en base a la inmunobiología del trasplante y a la cronología del rechazo. En la Tabla 5 figuran los principales estudios publicados con este protocolo de retirada <sup>47,52,54,56,75-77</sup>.

El tamaño muestral es el más bajo de las tres estrategias (media: 70; rango: 32-112). El porcentaje medio de éxito en la retirada de corticoides fue de 89% (rango: 23-100%), sin embargo, se trata de una cifra sesgada, ya que tres estudios observacionales <sup>47,54,76</sup> seleccionan únicamente a los pacientes con éxito en la retirada de corticoides. Un 67% de los estudios emplean terapia de inducción <sup>52,56,75,77</sup>. A nivel metodológico, destacan tres ensayos clínicos randomizados <sup>56,75,77</sup>.

El primero es el estudio de Yamani et Al <sup>77</sup>, en el que se aleatorizaron 32 trasplantes cardíacos. En el grupo control, 16 pacientes recibieron TAC, MMF, corticoides y una única dosis intraoperatoria de timoglobulina. En el grupo que libre de corticoides, otros 16 pacientes recibieron TAC, MMF y terapia de inducción con timoglobulina. El motivo por el que el grupo control recibió una dosis única de timoglobulina, fue que la aleatorización se realizó tras la cirugía. Tras un seguimiento medio de 2,3 años tras el trasplante, tanto el porcentaje de pacientes con rechazo, como la media de rechazos por paciente, fueron inferiores en el grupo libre de corticoides, aunque sin alcanzar significación estadística. Se registró una muerte en cada grupo y no se observaron diferencias en el porcentaje de infecciones oportunistas. Un dato interesante en el grupo libre de corticoides, fue la observación de una menor pérdida de la densidad mineral ósea y una mejoría de la fuerza muscular, con grado de significación estadística. Por tanto, los autores concluyeron que con el empleo de terapia de inducción con timoglobulina, parece seguro evitar los corticoides tras el trasplante cardíaco, sin que ello aumente la incidencia de infecciones y con resultados positivos sobre la pérdida mineral ósea y la fuerza

muscular. Sin embargo, conscientes del reducido tamaño muestral y el corto período de seguimiento, reconocen la necesidad de más estudios que confirmen esta estrategia.

Keogh et Al <sup>56</sup> aleatorizaron a 112 trasplantes cardíacos, 59 a recibir triple terapia con CsA, AZA y corticoides, y 53 a doble terapia con CsA y AZA. Todos recibieron terapia de inducción con timoglobulina. De los 53 pacientes del grupo de doble terapia, un 47% fue convertido a triple terapia por rechazo del injerto e insuficiencia renal. Se observó un aumento significativo del porcentaje de rechazos en los primeros 3 meses post-trasplante en el grupo de doble terapia, pero sin diferencias a partir de esta fecha. A nivel de supervivencia, existe una tendencia no significativa favorable al grupo de doble terapia.

Finalmente, Esmore et Al <sup>75</sup>, aleatorizaron a 60 trasplantes cardíacos, 29 a recibir triple terapia con CsA, AZA y corticoides, y 31 a doble terapia con CsA y AZA. Todos recibieron terapia de inducción con timoglobulina. De los 31 pacientes del grupo de doble terapia, un 30% fue convertido a triple terapia. Se registró un aumento significativo del número de rechazos por paciente en el grupo de doble terapia, pero sin diferencias en la supervivencia.

El resto de estudios observacionales arrojan resultados heterogéneos, pero destaca una mayor tendencia al rechazo del injerto en los grupos libres de corticoides.

En resumen, aunque los protocolos inmunosupresores libres de corticoides cuentan con pocos estudios, tres de ellos son ensayos clínicos randomizados. Sin embargo, el tamaño muestral de estos estudios es escaso. El porcentaje medio de éxito en la retirada de corticoides fue del 89%, cifra superior a la de las estrategias de retirada precoz y tardía, pero condicionada por un importante sesgo de selección. Los resultados sobre la supervivencia son variados, y destaca una mayor tendencia al rechazo en los grupos libres de corticoides.

**Tabla 5:** Principales estudios con protocolos libres de corticoides.

REFERENCIA (AÑO)	DISEÑO	TAMAÑO MUESTRAL (n)	PACIENTES EN LOS QUE SE INTENTA LA RETIRADA DE CORTICOIDES (número de pacientes)	ÉXITO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES número pacientes (% pacientes sobre los que se intenta la retirada)	RECHAZO	SUPERVIVENCIA
Katz et Al. <sup>47</sup> (1987)	Observacional comparativo	88	36	36 (100%)* * sesgo de selección: eligen sólo pacientes SC. * 61% al final del seguimiento.	Rechazos por paciente: 1,58 (SC) Vs. 1,44 (CC); *no hay valor de p.	Número de muertes: 3 (SC) Vs. 5 (CC); *no hay valor de p.
Laufer et Al. <sup>52</sup> (1988)	Observacional comparativo	43	43	10 (23%)	% pacientes con rechazo: 80% (SC) Vs. 43% (CC); *no hay valor de p.	Número muertes por rechazo agudo: 5 (SC) Vs. 0 (CC); *no hay valor de p.
Esmore et Al. <sup>75</sup> (1989)	Ensayo clínico randomizado	60	31	31 (100%)* * 70% al final del seguimiento.	Rechazos por paciente: 2,3 (SC) Vs. 1,1 (CC); (p<0,002).	Supervivencia a 2 años: 93% (SC) Vs. 92% (CC).
Lee et Al. <sup>54</sup> (1991)	Observacional retrospectivo descriptivo	42	42	42 (100%)* * sesgo de selección: eligen sólo pacientes SC. * 48% al final del seguimiento.	Análisis para toda la muestra: % pacientes con rechazo por BEM: 2,1%.	No analizada.

BEM: Biopsia endomiocárdica; CC: Grupo fracaso retirada de corticoides; SC: Grupo éxito retirada corticoides

**Tabla 5:** Principales estudios con protocolos libres de corticoides (continuación).

REFERENCIA (AÑO)	DISEÑO	TAMAÑO MUESTRAL (n)	PACIENTES EN LOS QUE SE INTENTA LA RETIRADA DE CORTICOIDES (número de pacientes)	ÉXITO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES número pacientes (% pacientes sobre los que se intenta la retirada)	RECHAZO	SUPERVIVENCIA
Keogh et Al. <sup>56</sup> (1992)	Ensayo clínico randomizado	112	53	53 (100%)* * 53% al final del seguimiento.	% pacientes con rechazo a los 3 meses: 2,3% (SC) Vs. 1,5% (CC); (p<0,01).	Supervivencia a 2 y 5 años: 85% y 82% (SC) Vs. 86% y 78% (CC); (p>0,05).
Livi et Al. <sup>76</sup> (1993)	Observacional retrospectivo descriptivo	112	112	112 (100%)* * sesgo de selección: eligen sólo pacientes SC. * 79% al final del seguimiento.	Análisis para toda la muestra: Rechazos por paciente: 1,7.	Análisis para toda la muestra: supervivencia a 1 y 2 años de 95% y 94%.
Yamani et Al. <sup>77</sup> (2008)	Ensayo clínico randomizado	32	16	16 (100%)* * 94% al final del seguimiento.	% pacientes con rechazo: 50% (SC) Vs .69% (CC); (p 0,29).	Una fallecido en cada grupo.

BEM: Biopsia endomiocárdica; CC: Grupo fracaso retirada de corticoides; SC: Grupo éxito retirada corticoides

## 1.8 PROTOCOLOS DE RETIRADA DE CORTICOIDES EN OTROS TRASPLANTES DE ÓRGANO SÓLIDO:

Al igual que en el trasplante cardíaco, la estrategia de retirada de corticoides se ha propuesto con resultados favorables en otros campos del trasplante de órgano sólido, incluso con mayor evidencia científica.

### 1.8.1 Trasplante renal:

Existe un gran número de estudios que evalúan la estrategia de retirada de corticoides tras el trasplante renal <sup>68,78-82</sup>, entre los cuales destacan ensayos clínicos randomizados <sup>78,82</sup> y metaanálisis <sup>79,81</sup>.

Un ensayo multicéntrico randomizado <sup>78</sup> evaluó los resultados de la retirada a los 3 meses del trasplante renal de corticoides o MMF de la triple terapia inmunosupresora basada en TAC. A los tres años de seguimiento, se lograron retirar los corticoides en 235 pacientes (33%), de los 718 totales, siendo los resultados de supervivencia del paciente y del injerto, y de incidencia de rechazo similares entre los grupos. Sin embargo, los pacientes del grupo de retirada con éxito de corticoides presentaron menor prevalencia de hipertensión y redujeron de forma significativa la media de colesterol total y fracción LDL en comparación con los niveles a los 3 meses tras el trasplante renal.

Un metaanálisis <sup>79</sup> incluyó 1681 trasplantados renales sometidos a diferentes estrategias de retirada de corticoides, concluyendo que en los grupos libres de esteroides existía una menor tasa de infecciones y un mayor riesgo de rechazo, aunque a pesar de ello, con supervivencias del injerto superponibles.

### 1.8.2 Trasplante hepático:

Desde la llegada de los nuevos inmunosupresores, los pacientes sometidos a trasplante hepático se benefician de ésta práctica de forma habitual y estandarizada.

Un estudio <sup>83</sup> incluyó a 1000 pacientes sometidos a trasplante hepático, que recibían como tratamiento inicial TAC y corticoides. A los 6 meses de seguimiento, un 57% de los pacientes recibían monoterapia con TAC, al año un 67% y tras 13 años de seguimiento, la cifra alcanzó un 69% de los casos.

### 1.8.3 Trasplante pancreático:

En la literatura, también encontramos datos a favor de la retirada de corticoides en el trasplante pancreático, cuando el esquema inmunosupresor se basa en el TAC. En un artículo de Jordan et al <sup>84</sup>, se incluyeron 174 pacientes sometidos a trasplante de páncreas, y secuencial o simultáneo de riñón, que recibieron inicialmente TAC, MMF o AZA y corticoides. Tras una media de 1,3 años post-trasplante, un 46% de los pacientes se mantuvieron en biterapia, sin tratamiento corticoideo.

## 1.9 APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LA RETIRADA DE CORTICOIDES:

Como se acaba de revisar, múltiples estudios publicados en los últimos 30 años parecen confirmar que las estrategias de retirada de corticoides, especialmente las tardías (es decir, a partir de los 6 meses tras el trasplante cardíaco) resultan seguras en pacientes seleccionados. Igualmente, estos estudios sugieren que la retirada de corticoides ofrece beneficios en el control glucometabólico crónico y en la reducción de infecciones y de complicaciones a largo plazo. En consonancia, las guías de práctica clínica de la ISHLT de 2010 <sup>29</sup> consideran "aceptables" tanto las estrategias de retirada precoz y tardía, como las de evitación completa de corticoides (IIa;B).

Sin embargo, llama la atención que, a pesar de esta evidencia científica y el apoyo de las guías de práctica clínica, entre la comunidad trasplantadora persiste cierto escepticismo ante estos resultados. Asimismo, existe cierta falta de consenso sobre el momento, la forma y hasta la utilidad de la retirada de corticoides. La consecuencia más directa es que, en la práctica, la retirada de corticoides no está demasiado generalizada entre los grupos de trasplante cardíaco.

De hecho, según datos del último registro de la ISHLT en 2015 <sup>1</sup>, casi el 80% y 50% de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco continúan con tratamiento corticoideo al año y a los 5 años post-trasplante, respectivamente. Sin embargo, cabe destacar una tendencia positiva en favor de la reducción, ya que en el registro de la ISHLT 2010 <sup>85</sup>, el porcentaje era de 89% y 52% al año y a los 5 años respectivamente.

En España contamos con los datos del RETC. Como es sabido, este Registro, aun siendo voluntario, ha conseguido recoger prácticamente el 100% de los datos con respecto a los trasplantes realizados en nuestro país, lo que le dota de un especial valor y fiabilidad. Según el XXVI informe del RETC (1984-2014) <sup>3</sup>, en un seguimiento promedio de 7 años, un 61,6% del total de los pacientes de la serie siguen bajo tratamiento con corticoides.

Por otra parte, en una encuesta multicéntrica realizado en España en 2011 <sup>86</sup>, tan sólo el 21,5% de los centros intentaba retirar los corticoides en todos los pacientes, mientras que en el resto de centros, sólo se llevaba a cabo en pacientes seleccionados. Al año post-trasplante, únicamente el 19% de los centros lograron retirar los corticoides en más de la mitad de sus pacientes.

En el estudio RESTCO <sup>87</sup> se observó que al año post-trasplante cardíaco, sólo un 9,9% de los trasplantados estaban sin corticoides, y que durante los 5 primeros años post-trasplante, sólo un 28% retiran los corticoides en algún momento de ese período.

Entre las causas que podrían explicar esta falta de consenso, se encuentran, la dificultad para interpretar los resultados ante la heterogeneidad

de los protocolos de inmunosupresión empleados, el escaso tamaño muestral asociado a una potencia estadística insuficiente, el sesgo de selección en la mayoría de los estudios que comparan grupos con y sin corticoides, e incluso el temor al aumento de la incidencia de rechazos.

Por tanto, aunque las estrategias de retirada de corticoides en el trasplante cardíaco parecen razonablemente seguras, en la práctica se implantan de forma relativamente minoritaria. Los estudios con mayor tamaño muestral publicados hasta la fecha presentan importantes limitaciones metodológicas, y los pocos estudios randomizados <sup>56, 75, 77</sup> presentan escaso tamaño muestral y están basados mayoritariamente en estrategias clásicas de inmunosupresión, por lo que se requiere de un ensayo prospectivo y randomizado con amplio tamaño muestral para responder a esta cuestión. Dado que por el momento no contamos con un estudio de este tipo, sigue siendo muy importante continuar aportando información en este campo que ayude a tomar decisiones en este sentido.

## **2. HIPÓTESIS.**

## **2. HIPÓTESIS:**

1. Una estrategia de retirada tardía de corticoides (a partir del primer año post-trasplante cardíaco) es posible en aquellos pacientes con:

- Situación clínica estable.
- Evolución favorable del injerto.
- Ausencia de rechazo significativo reciente.
- Que no precisen tratamiento con corticoides por otra indicación diferente a la inmunosupresión.

2. Esta estrategia de retirada tardía de corticoides no tiene consecuencias clínicas negativas sobre:

- La supervivencia de los pacientes ni del injerto.
- La incidencia de rechazos del injerto.
- La incidencia de mortalidad por rechazo.

## **3.OBJETIVOS.**

### **3. OBJETIVOS:**

El propósito de este estudio es revisar la experiencia del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander; España) (HUMV) en una serie amplia (443 trasplantes) y homogénea de pacientes sometidos a trasplante cardíaco entre el 01 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2006, en los que se llevó a cabo una estrategia de retirada tardía de corticoides (a partir del primer año post-trasplante cardíaco), con el fin de analizar:

1. El porcentaje de pacientes en el que se intenta la retirada de corticoides.

2. El porcentaje de pacientes en el que se retiran con éxito los corticoides.

3. El porcentaje de pacientes en el que se reintroducen los corticoides y sus motivos.

4. La seguridad de esta estrategia, evaluada principalmente mediante la incidencia de rechazos del injerto y la mortalidad por rechazo.

5. La supervivencia de la cohorte, analizando las causas de muerte y si estas guardaron relación con la retirada de corticoides.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Se realiza un análisis retrospectivo de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco en el HUMV a través de la base de datos específica del Programa de Trasplante Cardíaco (complementaria a la Historia Clínica Hospitalaria convencional). Esta base recoge agrupadamente y de forma prospectiva los principales parámetros clínicos y analíticos relativos a los pacientes trasplantados.

Se realiza un seguimiento clínico hasta la muerte y/o pérdida del injerto cardíaco, o hasta el 30 de junio de 2012.

### **4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Se incluyeron todos los pacientes sometidos a trasplante cardíaco en HUMV entre el 01 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2006. También se incluyen en el análisis los pacientes sometidos a retrasplante.

### **4.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Dado que la estrategia de retirada de corticoides del HUMV es de tipo “tardío” (a partir del primer año), se excluyeron aquellos pacientes con una supervivencia del injerto menor de 1 año post-trasplante, en los que lógicamente no se pudo llegar a aplicar la estrategia de retirada.

Se excluyen aquellos pacientes con pérdidas de seguimiento clínico.

#### 4.4 CARACTERÍSTICAS BASALES:

Se obtuvieron características demográficas basales del receptor, así como variables relevantes para el seguimiento, como niveles de inmunosupresión, rechazos, infecciones, tumores, EVI, fecha y causa de muerte.

La función renal se definió en base a la última creatinina antes del trasplante cardíaco. Se consideró insuficiencia renal a cifras de creatinina sérica mayor de 1,5mg/dL.

En la diabetes mellitus se incluyeron los pacientes que precisaran cualquier tratamiento específico para la diabetes.

La hipertensión arterial se consideró como cualquier grado de hipertensión que precisara tratamiento farmacológico.

Las infecciones se definieron como aquéllas que precisaran ingreso hospitalario o prolongaran un ingreso previo por otra causa, precisaran tratamiento endovenoso o fueran causadas por gérmenes no bacterianos.

Respecto a la EVI, se definió angiográficamente como una lesión > 50% en un ramo principal o en dos secundarios, y/o afilamiento/amputación de lechos distales. Para el diagnóstico de la EVI, también se incluyeron criterios clínicos, como evento isquémico con síndrome coronario agudo, escara ecocardiográfica o aparición de ondas Q patológicas en electrocardiograma de superficie.

#### 4.5 INMUNOSUPRESIÓN:

El protocolo inmunosupresor de mantenimiento utilizado por nuestro grupo tras el trasplante cardíaco, se basa en la triple terapia, habitualmente formada por un ICN, un antimetabólico y prednisona. Tanto las drogas elegidas,

como las dosis y niveles utilizados, son individualizadas en cada caso por el equipo clínico responsable del paciente.

#### 4.5.1 Inhibidores de la calcineurina (ICN):

Desde los años 80, se ha utilizado la CsA como principal ICN. Desde finales de los 90, nuestro grupo ha ido incorporando progresivamente el TAC como ICN de elección para la inmunosupresión de mantenimiento tras el trasplante cardíaco. Ambas drogas se administraban a las dosis necesarias para alcanzar los niveles recomendados en cada período post-trasplante por las guías de práctica clínica vigentes en ese momento. Actualmente, se siguen las guías de práctica clínica de la ISHLT de 2010 <sup>29</sup>, cuyos niveles recomendados de CsA y TAC figuran en las Tablas 1 y 2 respectivamente.

#### 4.5.2 Antimitóticos:

En los primeros trasplantes se utilizó la AZA como antimitótico de referencia. Sin embargo, desde los años 90, nuestro grupo ha incorporado progresivamente el MMF como antimitótico de elección para la inmunosupresión de mantenimiento tras el trasplante cardíaco. La AZA se administraba a dosis de 2mg/kg/día y el MMF en dosis de 1-1,5 gramos cada 12 horas. Ambas drogas se ajustan fundamentalmente de acuerdo con las necesidades clínicas, y tolerancia hematológica y digestiva.

#### 4.5.3 Inhibidores de la señal de proliferación o del *Mammalian target of Rapamycin* (m-TORi):

No forman parte del esquema inmunosupresor habitual en nuestro centro. Su uso se limita a situaciones en las que han demostrado mejor perfil que otros inmunosupresores, como la EVI, la presencia insuficiencia renal o las neoplasias.

#### 4.5.4 Corticoides:

Se administra metilprednisolona endovenosa a dosis altas en las primeras 24 horas tras el trasplante cardíaco (125-250mg cada 8 horas). Posteriormente, se reduce progresivamente la dosis de metilprednisolona endovenosa, hasta el 5º-6º día post-trasplante, período en el que se sustituye por prednisona vía oral a dosis entre 20-40mg/día. Al alta hospitalaria, el paciente recibe una dosis aproximada de 15mg/día con dosis progresivamente decrecientes hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (ver apartado 4.6 y Figuras 1 y 2).

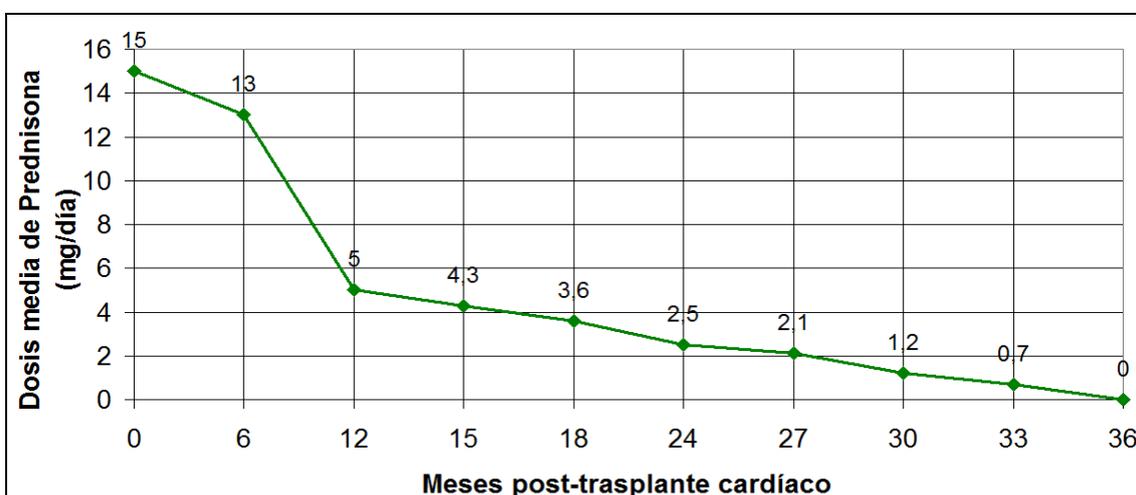
#### 4.5.5 Terapia de inducción:

El fármaco más empleado inicialmente era el OKT3 a dosis de 5mg durante 7 días. Posteriormente, ha sido sustituido por Basiliximab a dosis de 20mg el primer día post-trasplante y 20mg el 4º día post-trasplante. Estas terapias no se utilizan de forma generalizada en nuestro grupo, sino principalmente para aquellos casos con insuficiencia renal establecida previa al trasplante o desarrollo en el postoperatorio, con el objeto de retrasar la introducción del ICN y su efecto nefrotóxico.

### 4.6 PROTOCOLO DE RETIRADA DE CORTICOIDES:

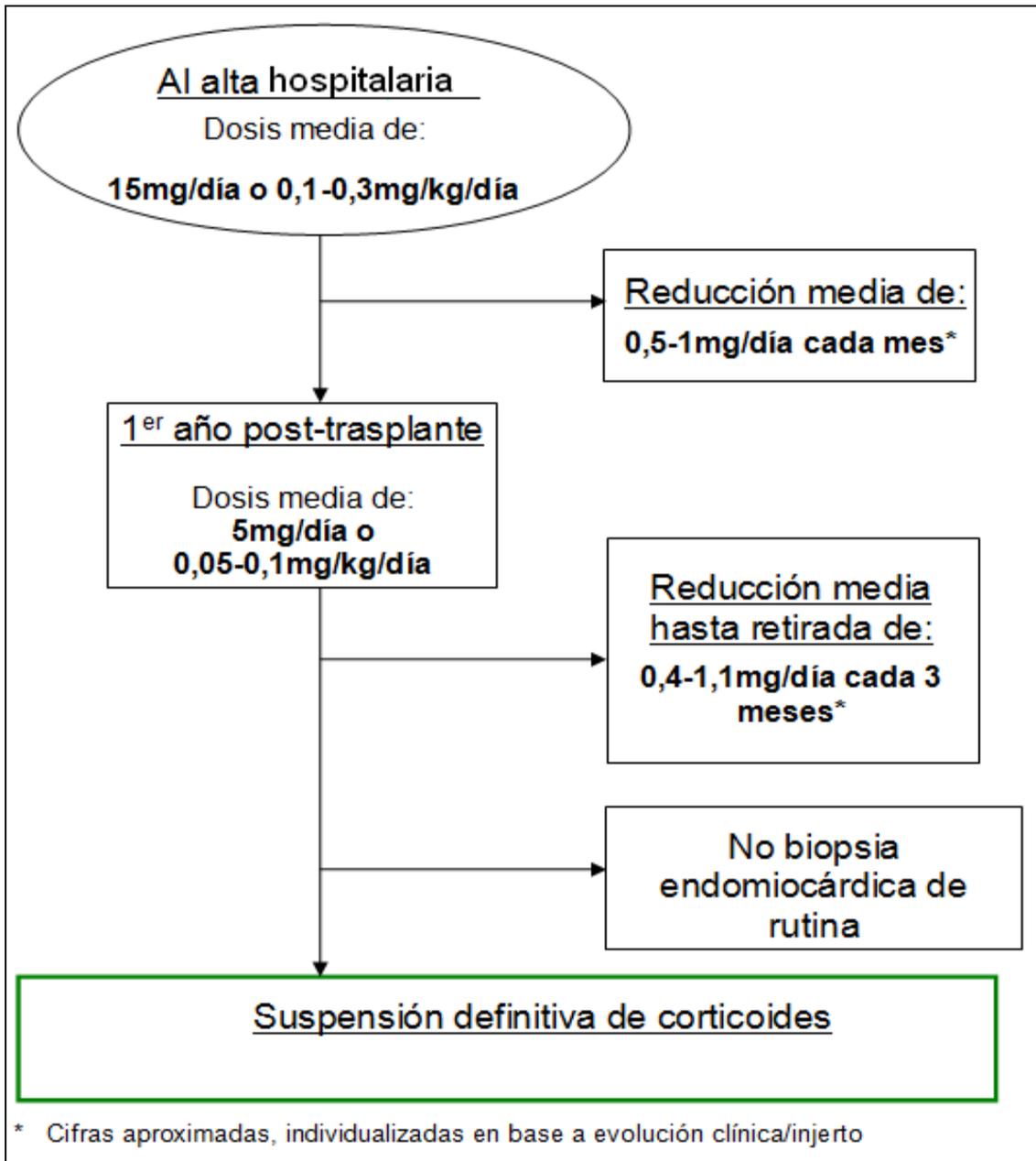
El protocolo de retirada de corticoides del HUMV se viene aplicando desde finales de los años 80 (Figura 1 y 2). Se intenta la suspensión de los corticoides en todos los pacientes a partir del primer año, siempre y cuando se considere clínicamente apropiado para esta actitud. Para tomar esta decisión, se evalúan criterios habituales como los factores predisponentes al rechazo, la evolución clínica, los niveles de inmunosupresión, los parámetros ecocardiográficos del injerto y la historia de rechazo significativo reciente. También se valora la posibilidad de que el paciente precise tratamiento con corticoides por otra indicación diferente a la inmunosupresión.

El protocolo de retirada de corticoides del HUMV es un protocolo de “retirada tardía”, que comienza a partir del primer año post trasplante. A lo largo del primer año, se lleva a cabo la habitual reducción progresiva en las dosis de corticoides con el fin de llegar al final de este primer año a una dosis aproximada de unos 5mg/día. Así, al alta hospitalaria tras el trasplante cardíaco, los pacientes reciben dosis de prednisona de unos 15mg/día (equivalente a unos 0,1-0,3mg/kg/día), para disminuirla progresivamente a razón aproximada de 0,5-1mg/día cada mes. Al año del trasplante cardíaco, los pacientes reciben una dosis aproximada de prednisona de 5mg/día (equivalente a unos 0,05-0,1mg/kg/día).



**Figura 1. Dosis teóricas aproximadas de corticoides en el tiempo, según el protocolo de HUMV.**

A partir de este momento, y en aquellos casos clínicamente apropiados, se inicia el protocolo de retirada tardía de corticoides, que consiste en la reducción progresiva, a razón de 0,4-1,1mg/día en períodos de aproximadamente 3 meses, hasta llegar a la suspensión definitiva (Figura 1 y 2).



**Figura 2. Protocolo de retirada de corticoides de HUMV.**

No se llevan a cabo BEM de rutina ni durante el período de retirada, ni después de la suspensión de corticoides. En nuestro centro, la monitorización del rechazo se realiza de acuerdo con una estrategia clínico-ecocardiográfica específica.

#### 4.7 ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO CLÍNICO-ECOCARDIOGRÁFICO:

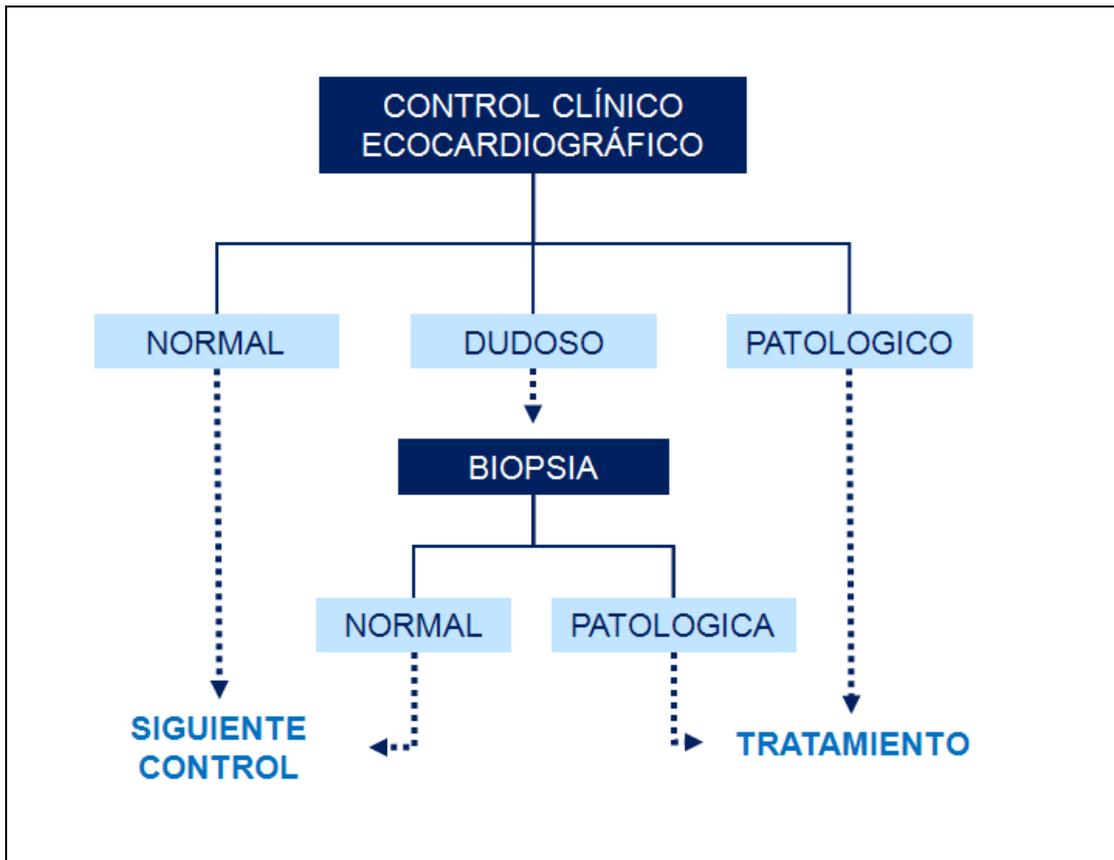
Con la misma periodicidad con que se programan las BEM en los esquemas clásicos, se realiza en nuestro centro una monitorización clínico-ecocardiográfica de los pacientes. Los estudios ecocardiográficos son realizados por el mismo cardiólogo que lleva a cabo el control clínico del paciente, perteneciente al equipo de trasplante y con experiencia en ecocardiografía.

Los criterios ecocardiográficos para la definición de rechazo se reflejan en la Tabla 6.

Disfunción sistólica definida por:	
	Fracción de eyección <50% o
	Caída de la fracción de eyección >10 puntos con respecto a control previo.
Aumento de grosor de paredes (septo + pared posterior >4 mm) con respecto a control previo.	
No se valoran parámetros Doppler de forma rutinaria.	

**Tabla 6. Criterios ecocardiográficos de rechazo del injerto.**

En aquellos casos en los que la evaluación clínica-ecocardiográfica se considera normal, sin ninguna sospecha de rechazo, se omite la BEM rutinaria y se cita al paciente para el siguiente control. Si la clínica y/o los criterios ecocardiográficos sugieren rechazo, se procede directamente a tratamiento. Únicamente en aquellos casos intermedios o dudosos, se lleva a cabo a una BEM (Figura 3).



**Figura 3. Esquema de monitorización del rechazo del injerto.**

## 4.8 RECHAZO DEL INJERTO:

### 4.8.1 Definición:

Los rechazos se definieron como aquellos eventos que precisaron un aumento agudo de la inmunosupresión (como mínimo bolos de corticoides orales o endovenosos), y se clasificaron de la siguiente forma:

- Histológico: aquellos rechazos en los que la función del injerto es normal y el paciente está asintomático, siendo los hallazgos de la biopsia, el único criterio de rechazo.

- Rechazo clínico y/o ecocardiográfico: pacientes que cumplen los criterios ecocardiográficos de rechazo de la Tabla 6, o aquellos que presentan clínica sugestiva de rechazo, pero sin compromiso hemodinámico asociado.

- Con compromiso hemodinámico: aquellos que precisan soporte hemodinámico al menos con inotrópicos y/o con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 35%.

- Con compromiso hemodinámico y corticorresistente: pacientes que cumplen los criterios de rechazo con compromiso hemodinámico, que además precisan algún tratamiento inmunosupresor complementario además de bolos de corticoides.

#### 4.8.2 Tratamiento del rechazo agudo del injerto:

Los rechazos se trataron con bolos de corticoides, tanto por vía oral como endovenosa. Por vía endovenosa, dosis de 250 mg a 1 gramo por día de metilprednisolona durante 3 días. Por vía oral se utilizó prednisona a dosis de 100 a 150 mg por día durante 3 días. La decisión sobre la intensidad del tratamiento y el tipo de vía fue tomada por el clínico responsable en ese momento del paciente, en base a su percepción de la situación clínica del paciente. No se realizó periodo de *tapering* de forma habitual, salvo los casos en los que el clínico responsable lo considerase apropiado. En caso de rechazos corticorresistentes, en los años 90, se empleaba OKT3 y en algunos casos metotrexate. Posteriormente, estos han sido sustituidos por globulina antitimocitaria y en algunos casos plasmaféresis.

#### 4.9 CRITERIOS DE EXITO/FRACASO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES:

Se consideró éxito en la retirada de corticoides, cuando en algún momento del seguimiento, el paciente estuvo completamente libre de corticoides.

Se consideró fracaso en la retirada de corticoides, cuando no se pudo completar el proceso de retirada de corticoides.

#### 4.10 REINTRODUCCIÓN DE CORTICOIDES:

En aquellos pacientes en los que inicialmente se había conseguido con éxito la retirada de corticoides, la reintroducción de corticoides se consideró en las siguientes situaciones:

- A) Reintroducción motivada por rechazo del injerto.
- B) Reintroducción motivada por indicaciones diferentes al rechazo del injerto, con duración superior a un mes.

Por tanto, el tratamiento de situaciones clínicas concretas (p. ej. crisis gotosas o episodios de hiperreactividad bronquial leves) de menos de un mes de duración, no se contabilizó como reintroducción.

#### 4.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE).

Se ha comprobado la normalidad de las variables continuas con el test Shapiro-Wilk. Para su comparación entre los dos grupos se ha utilizado el test de la t de student para muestras independientes en los casos en los que se podía asumir normalidad. De lo contrario se ha utilizado el test U-Mann-Whitney.

Las variables cualitativas se expresan como porcentaje. Para su comparación entre los dos grupos se ha utilizado el test de la chi-cuadrado de Pearson, o el test exacto de Fisher si el valor esperado en alguna casilla era menor de 5.

Los datos de seguimiento se expresan en mediana y rango.

Para el análisis de supervivencia se ha utilizado el método Kaplan-Meier, y para la comparación entre los diferentes grupos el Log-Rank test.

Se ha considerado un resultado estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ .

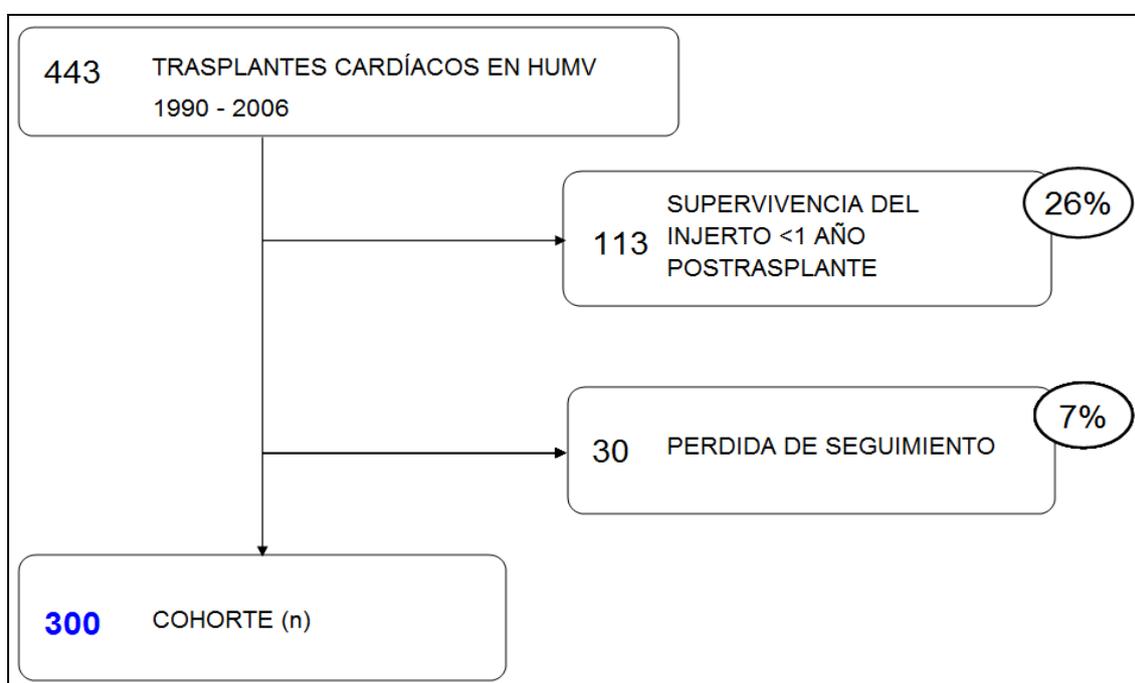
Todos los cálculos se han realizado con el programa SPSS versión 21.0 para Macintosh (SPSS inc. Chigaco, IL, EEUU).

## **5. RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS:

### 5.1 COHORTE A ESTUDIO:

Se realizaron 443 trasplantes cardíacos en nuestro centro entre 01 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2006. 113 pacientes (26%) sufrieron pérdida del injerto en el primer año post-trasplante y otros 30 (7%) fueron excluidos por pérdida de seguimiento, resultando una cohorte para el estudio de 300 pacientes (Figura 4).



**Figura 4. Población estudiada.**

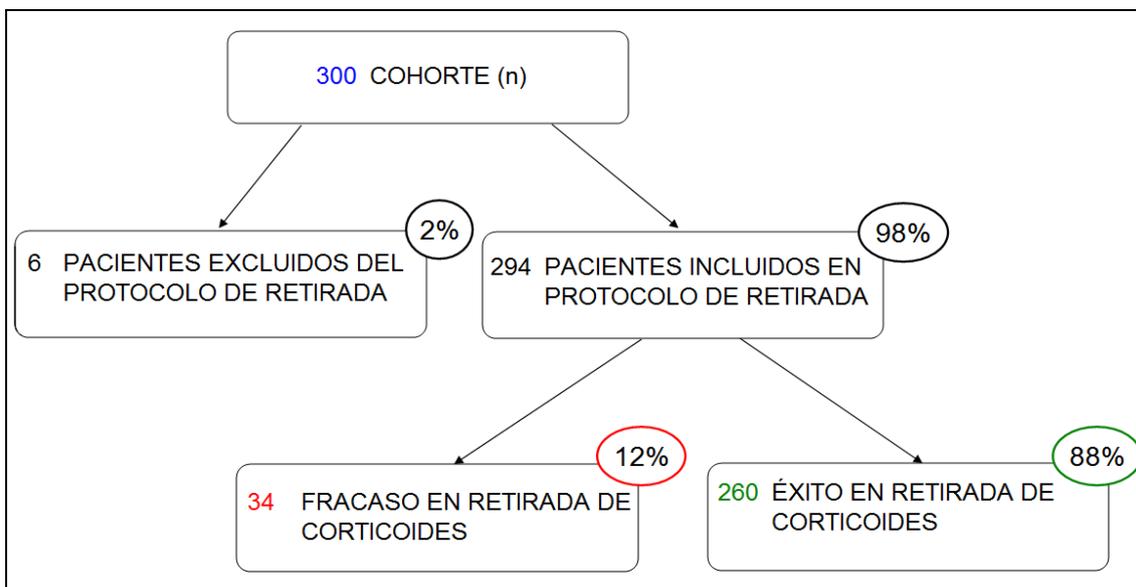
De estos 300 pacientes, se inició el protocolo de retirada en 294, lo que supone un porcentaje de intento de retirada de corticoides de 98%. Los 6 pacientes restantes (2%) fueron excluidos del protocolo de retirada por diferentes causas (Tabla 7).

- Rechazo del injerto (2)
- Pancitopenia que impide el uso de antimetabólicos (2)
- Enfermedad broncopulmonar crónica corticodependiente
- Enfermedad de Takayasu

**Tabla 7. Causas de exclusión del protocolo de retirada (n=6).**

De estos 294 pacientes, se pudo completar con éxito el protocolo de retirada en 260, lo que supone un porcentaje de éxito en la retirada de corticoides de 88% (Figura 5). En 34 pacientes no se pudo completar la retirada, lo que supone un porcentaje de fracaso en la retirada de 12% (Figura 5).

La mediana de seguimiento fue de 10,9 años (rango 1-22,1 años).

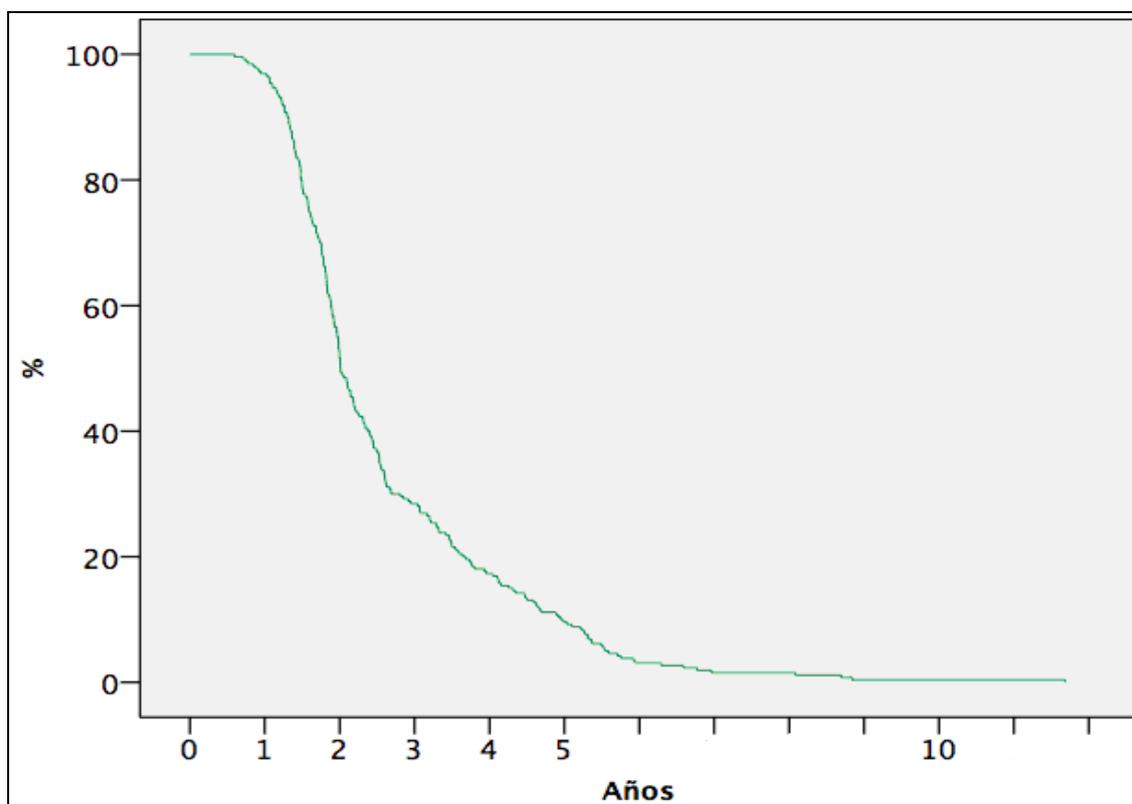


**Figura 5. Resultado de la aplicación del protocolo de retirada de corticoides en la cohorte (n=300).**

### 5.1.1 Análisis de los pacientes con éxito en la retirada de corticoides:

En los 260 pacientes (88%) en los que se consigue la retirada con éxito de corticoides, el tiempo medio desde el trasplante cardíaco hasta la retirada de corticoides, fue de  $2,6 \pm 1,6$  años, con una mediana de 2 años.

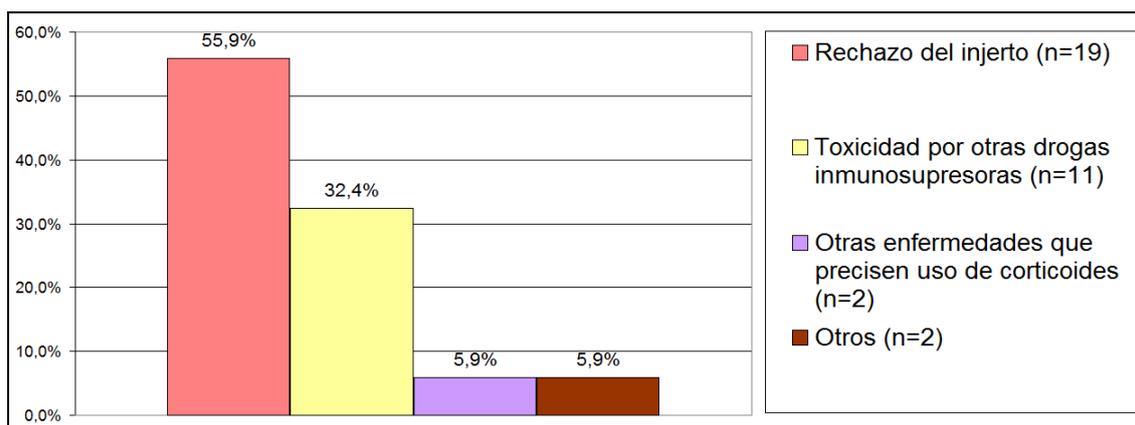
Analizamos la curva de Kaplan-Meier de tiempo desde el trasplante cardíaco hasta la retirada de corticoides, en el grupo de pacientes con éxito en la retirada de corticoides (n=260) (Figura 6). Se observa que en el 1º y 2º año tras el trasplante cardíaco, se ha producido la retirada de corticoides en un 4% y un 48%, respectivamente. Entre el 1º año y 3º año post-trasplante, se produce el 68% de las retiradas de corticoides. A los 3 años post-trasplante, se ha producido la retirada de corticoides en un 72% de los pacientes del grupo de éxito en la retirada de corticoides, fecha a partir de la cual, la curva se vuelve más plana y por tanto con retirada de corticoides más lenta.



**Figura 6. Tiempo desde el trasplante cardíaco hasta la retirada de corticoides, en el grupo de pacientes con éxito en la retirada de corticoides (n=260).**

### 5,1,2 Análisis de los pacientes con fracaso en la retirada de corticoides:

En los 34 pacientes (12%) en los que fracasó la retirada de corticoides se encontraron diferentes motivos para el fracaso. La causa más frecuente, fue el rechazo del injerto: 19 casos (55,9%). Le segunda causa más frecuente fue la necesidad de reducir o suspender alguna otra droga inmunosupresora por efectos secundarios, considerándose por tanto poco prudente continuar con la retirada de corticoides: 11 casos (32,4%). En 2 casos (5,9%), no se completó la retirada por la aparición de una nueva enfermedad o situación clínica que requirió el uso de corticoides. Finalmente, en otros 2 casos (5,9%), no se pudo completar la retirada de corticoides, ya que ambos pacientes fallecieron al mes y a los 4 meses de iniciar el protocolo de retirada por causas extracardíacas (Figura 7).



**Figura 7. Causas del fracaso en la retirada de corticoides (n=34).**

### 5.1.3 Características basales de la cohorte a estudio:

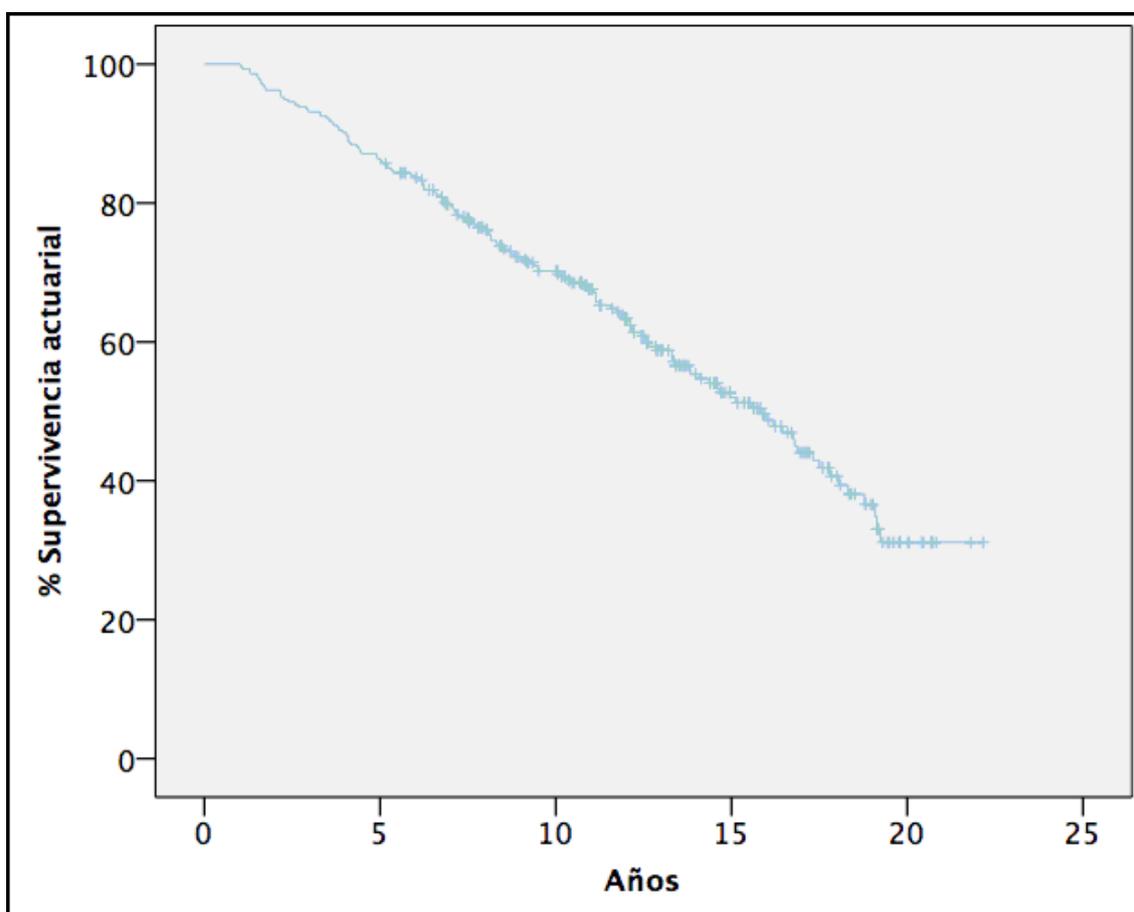
En la Tabla 8 se exponen las características basales de la cohorte a estudio (n=300).

VARIABLES	COHORTE n=300
Edad media $\pm$ DE (años)	52,7 $\pm$ 11,9
Varones (%)	87,0
IMC media $\pm$ DE	25,5 $\pm$ 3,7
Creatinina >1,5 mg/dl (%)	19,2
Diabetes mellitus (%)	9,8
Hipertensión (%)	24,0
Retrasplante cardiaco (%)	2,3
Serología CMV positiva (%)	71,4
Terapia de inducción (%)	4,1
Inmunosupresión al alta	
Inhibidor de calcineurina (%)	95,3
Antimitótico	
Azatioprina (%)	87,6
Micofenolato (%)	8,0
Inhibidores de m-TOR (%)	5,3
Corticoides (%)	100,0

**Tabla 8. Características basales de la cohorte (n=300).**

#### 5.1.4 Supervivencia de la cohorte:

La supervivencia de la cohorte (n=300) mostrada en la curva de Kaplan-Meier (Figura 8), fue del 96% a los 2 años, de 86% a los 5 años, del 70% a los 10 años, y del 31% a los 22 años, que representa el final de seguimiento. Se excluyó por criterios del estudio la mortalidad en el primer año tras el trasplante cardíaco. En cuanto a la morfología de la gráfica, la caída de supervivencia de la cohorte a partir del primer año es lineal.

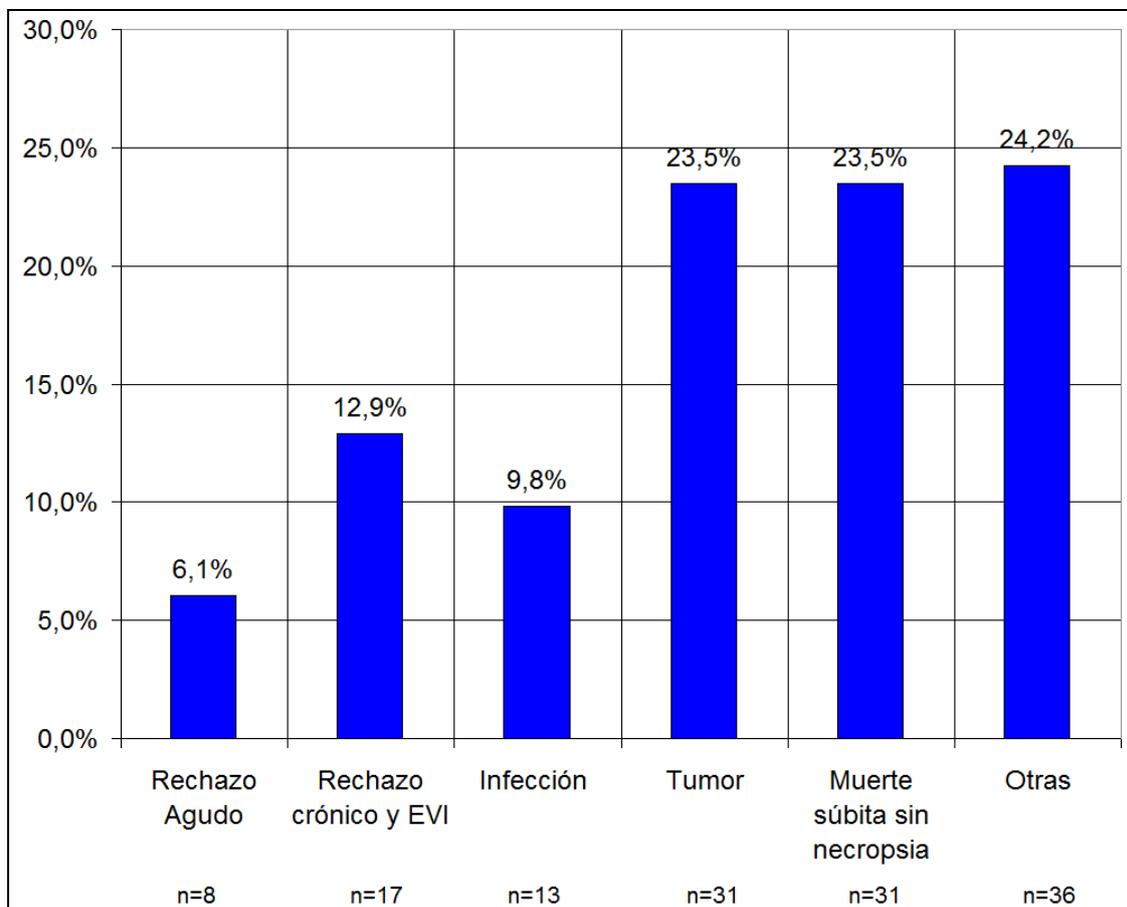


**Figura 8. Supervivencia de la cohorte (n=300\*).\* Excluida la mortalidad en el primer año.**

#### 5.1.5 Causas de muerte de la cohorte:

En la cohorte (n=300), las causas de muerte más frecuentes fueron los tumores y la muerte súbita (sin necropsia) en un 23,5% para cada caso, y otras causas en un 24,2%. El rechazo agudo fue la causa de muerte en 6 pacientes

(6,1%), y la combinación de rechazo crónico y EVI un 12,9%. Las infecciones fueron responsables de un 9,8% de las causas de muerte (Figura 9).



**Figura 9. Causas de muerte en la cohorte (n=300\*).\* Excluida la mortalidad en el primer año.**

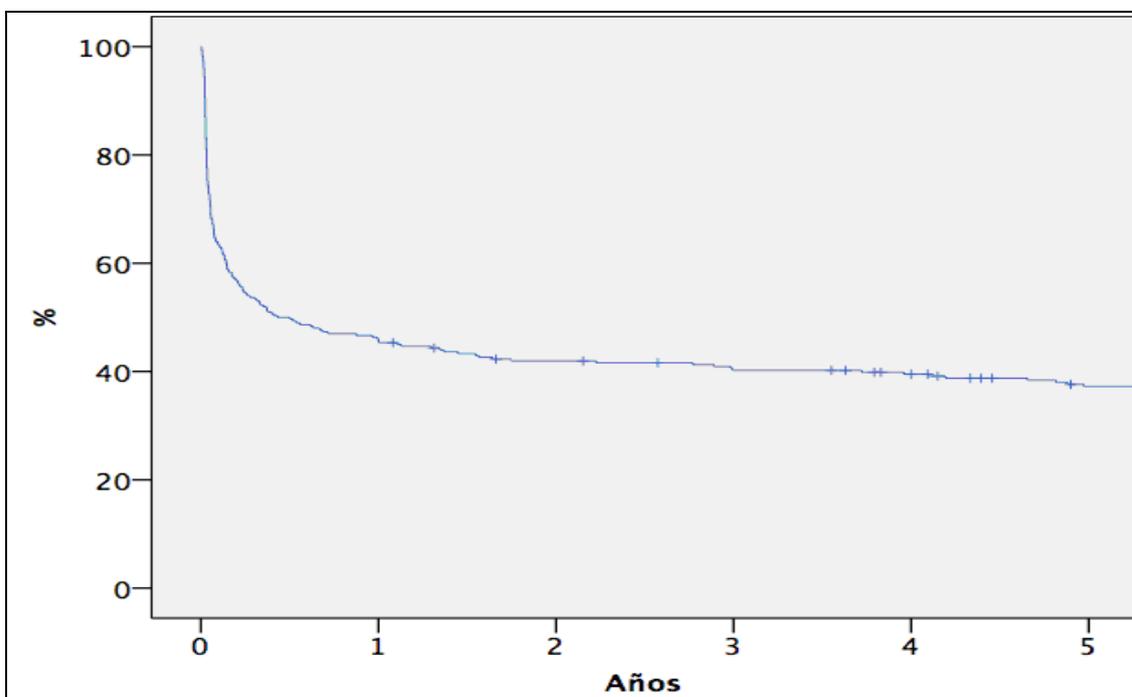
#### 5.1.6 Análisis de rechazos del injerto en la cohorte:

En la cohorte (n=300), durante los primeros 6 y 12 meses post-trasplante, la media  $\pm$  DE de rechazos por paciente fue de  $0,77 \pm 0,9$  y  $0,91 \pm 1,1$  respectivamente. La media  $\pm$  DE de rechazos por paciente, con compromiso hemodinámico y/o corticorresistentes en los primeros 12 meses post-trasplante, fue de  $0,09 \pm 0,35$ . La media  $\pm$  DE de rechazos por paciente y año fue de  $0,20 \pm 0,3$  (Tabla 9).

RECHAZO	COHORTE n=300
Rechazos por paciente en primeros 6 meses (media ± DE)	0,77 ± 0,9
Rechazos por paciente en primeros 12 meses (media ± DE)	0,91 ± 1,1
Rechazos por paciente con compromiso hemodinámico y/o corticorresistentes en primeros 12 meses (media ± DE)	0,09 ± 0,35
Rechazos por paciente en todo el seguimiento (media ± DE)	1,44 ± 1,5
Rechazos por paciente y año (media ± DE)	0,20 ± 0,3

**Tabla 9. Análisis de rechazos del injerto en la cohorte (n=300).**

En la cohorte (n=300), el porcentaje de pacientes libres de rechazo del injerto desde el trasplante cardíaco fue de 54% a los 3 meses, 50% a los 6 meses y 46% a los 12 meses. Posteriormente, la curva se aplana y se reduce considerablemente la incidencia de rechazos, siendo la proporción de pacientes libres de rechazo del injerto de 40% y 37% a los 3 y 5 años, respectivamente (Figura 10).



**Figura 10. Porcentaje de pacientes libres de rechazo del injerto desde el trasplante cardíaco en la cohorte (n=300).**

## 5.2 COMPARACIÓN DE RESULTADOS ENTRE LOS GRUPOS DE ÉXITO Y FRACASO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES:

### 5.2.1 Características basales de los grupos de éxito y fracaso en la retirada de corticoides:

En la Tabla 10 se exponen las características basales de los grupos de éxito (n=260) y fracaso (n=34) en la retirada de corticoides.

Se realizó un análisis comparativo de las características basales, cuyos resultados también se detallan en la Tabla 10. Se encontraron diferencias significativas en las siguientes variables:

- La media de edad fue significativamente mayor (p 0,009) en el grupo de fracaso en la retirada, con  $56,5 \pm 7,9$  años, frente a  $52,3 \pm 12,3$  años en el grupo de éxito en la retirada de corticoides.

- La insuficiencia renal definida como creatinina sérica mayor de 1,5mg/dl, fue significativamente mayor en el grupo de fracaso en la retirada de corticoides (39,4% frente a 17,1%; p 0,002).

- En el apartado de los drogas inmunosupresoras, el uso de ICN fue significativamente mayor en el grupo de éxito en la retirada de corticoides (p<0.001), mientras que el uso de m-TORi fue significativamente mayor en el grupo de fracaso en la retirada de corticoides (p 0,001). El 100% de los pacientes en ambos grupos estaban bajo tratamiento con corticoides al alta tras el trasplante cardíaco.

- La terapia de inducción fue significativamente mayor (p 0,01) en el grupo de fracaso en la retirada de corticoides, aplicándose a un 12,5% de estos pacientes, frente a un 3,1% del grupo de éxito en la retirada de corticoides. El fármaco más empleado con inductor de la inmunosupresión fueron los anticuerpos monoclonales OKT3.

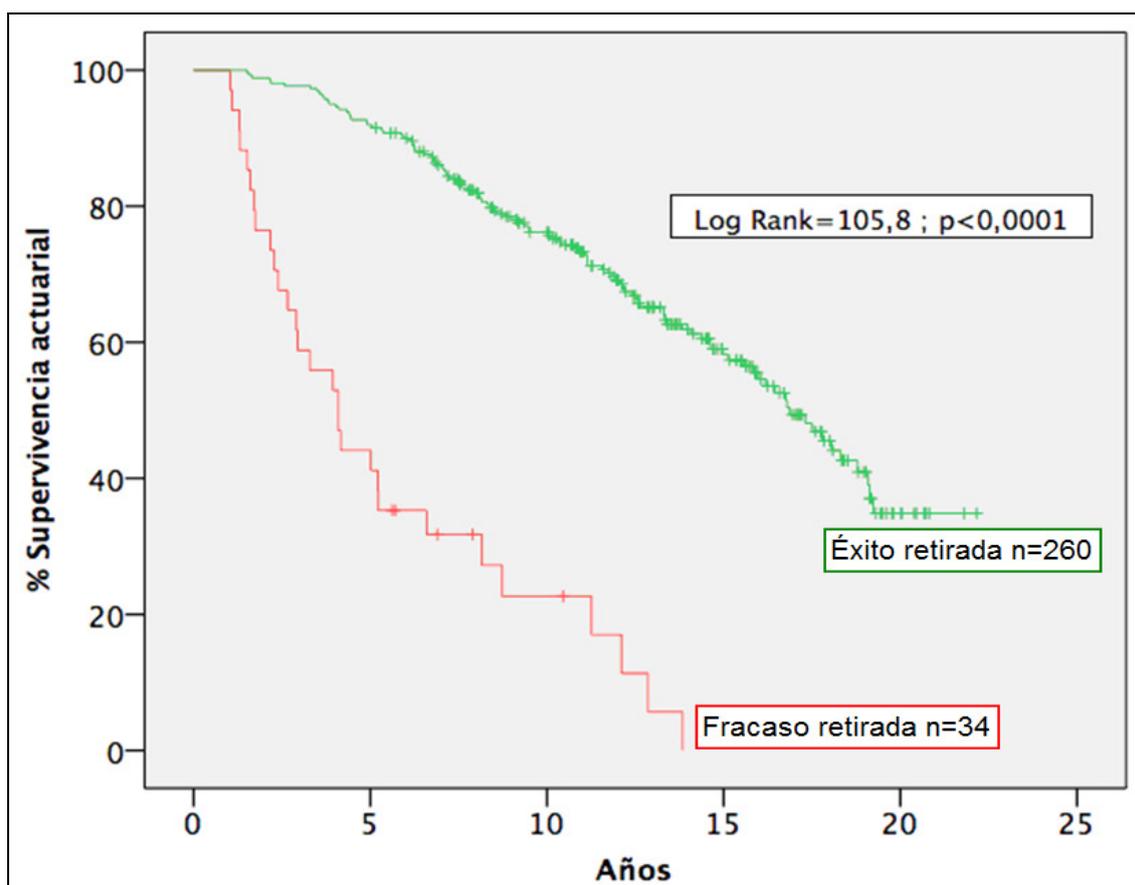
VARIABLES	FRACASO RETIRADA (n=34)	ÉXITO RETIRADA (n=260)	Sig (p)
Edad media ± DE (años)	56,5 ± 7,9	52,3 ± 12,3	0,009
Varones (%)	91,2	86,5	0,44
IMC media ± DE	25,8 ± 3,6	25,4 ± 3,7	0,57
Creatinina >1,5mmg/dl (%)	39,4	17,1	0,002
Diabetes mellitus (%)	8,8	10,1	0,95
Hipertensión (%)	35,3	22,7	0,11
Retrasplante cardíaco (%)	2,9	2,3	0,82
Serología CMV positiva (%)	75	72,1	0,75
Terapia de inducción (%)	12,5	3,1	0,01
Immunosupresión al alta			
Inhibidor Calcineurina (%)	82,4	96,9	<0,001
Antimitótico			
Azatioprina (%)	82,4	88,4	0,05
Micofenolato (%)	17,6	6,9	
Inhibidores de m-Tor (%)	17,6	3,8	0,001
Corticoides (%)	100	100	1

**Tabla 10. Características basales de los grupos de éxito y fracaso en la retirada de corticoides.**

### 5.2.2 Supervivencia de los grupos de éxito y fracaso en la retirada de corticoides:

La supervivencia del injerto en función de la retirada de corticoides fue significativamente inferior ( $p < 0,0001$ ) en el grupo de fracaso en la retirada de corticoides ( $n=34$ ) (Figura 11).

La supervivencia a los 2, 3, 5 y 10 años fue del 75%, 58%, 41% y 22% respectivamente en el grupo de fracaso en la retirada de corticoides, mientras que para esas mismas fechas, en el grupo de éxito en la retirada fue de 99%, 97%, 92% y 76% respectivamente. Las diferencias en la caída de la supervivencia son especialmente notables en los tres primeros años post-trasplante y persisten aunque menos marcadas a partir de esta fecha.



**Figura 11. Supervivencia en función del éxito (n=260) o fracaso (n=34) en la retirada de corticoides.**

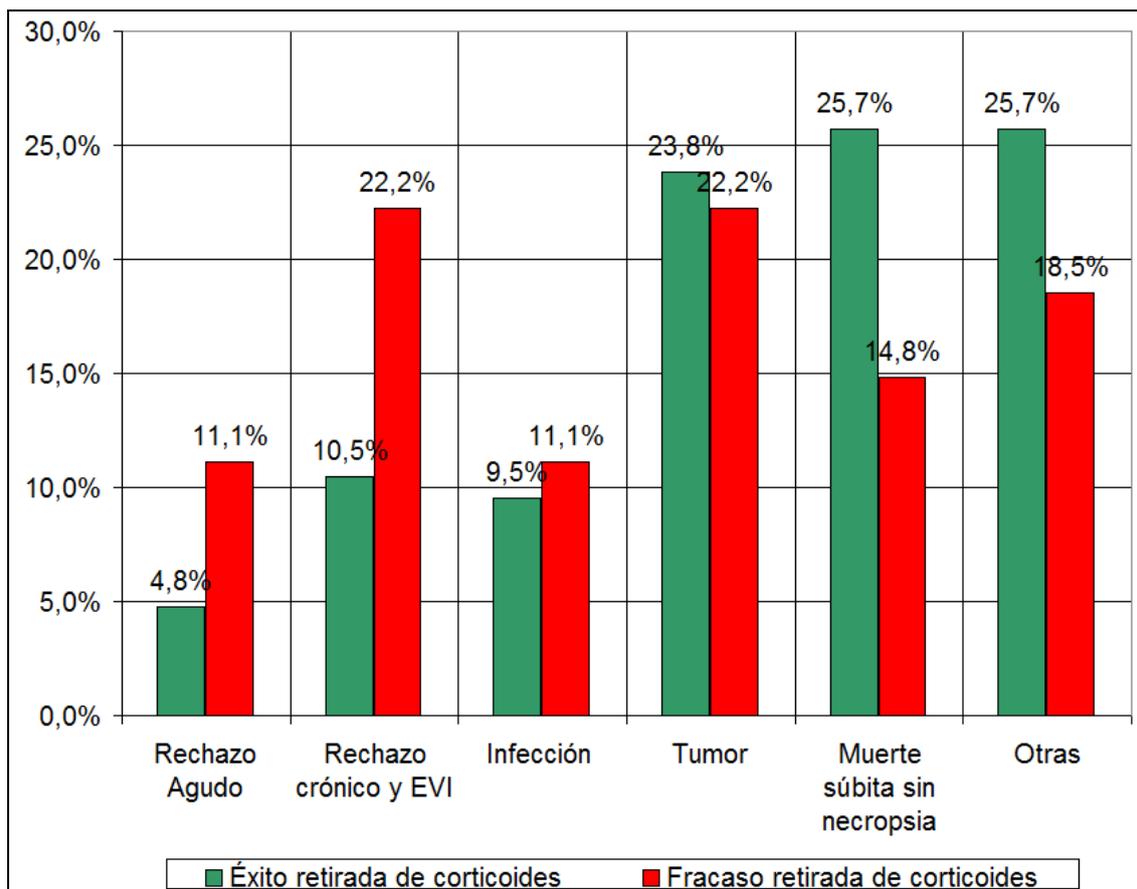
### 5.2.3 Causas de muerte en los grupos de éxito y fracaso en la retirada de corticoides:

Al analizar las causas de muerte en los grupos de éxito (n=260) y fracaso (n=34) en la retirada de corticoides, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 11 y Figura 12).

CAUSAS DE MUERTE	FRACASO RETIRADA (n=27)	ÉXITO RETIRADA (n=105)	Sig (p)
Rechazo agudo: n (%)	3 (11,1)	5 (4,8)	0,21
Rechazo Crónico y EVI: n (%)	6 (22,2)	11 (10,5)	0,1
Infección: n (%)	3 (11,1)	10 (9,5)	0,81
Tumor: n (%)	6 (22,2)	25 (23,8)	0,86
Muerte súbita sin necropsia: n (%)	4 (14,8)	27 (25,7)	0,23
Otras: n (%)	5 (18,5)	27 (25,7)	0,44

**Tabla 11. Causas de muerte en función del éxito (n=260) o fracaso (n=34) en la retirada de corticoides.**

Sin embargo, existe una tendencia no significativa a mayor porcentaje de muerte por rechazo agudo y rechazo crónico (incluida la EVI) en el grupo de fracaso en la retirada de corticoides. La mortalidad por infecciones y tumores fueron similares en ambos grupos. La muerte súbita (sin necropsia) y la mortalidad por otras causas, fueron mayores en el grupo de éxito en la retirada de corticoides, pero sin alcanzar significación estadística.



**Figura 12. Causas de muerte en función del éxito (n=105) o fracaso (n=27) en la retirada de corticoides.**

#### 5.2.4 Análisis de rechazos del injerto en los grupos de éxito y fracaso en la retirada de corticoides:

Al comparar los datos de rechazo del injerto entre los grupos de éxito (n=260) y fracaso (n=34) en la retirada de corticoides, se observó que en todas las variantes de rechazo analizadas, las cifras eran superiores en el grupo de fracaso en la retirada (Tabla 12 y Figura 13).

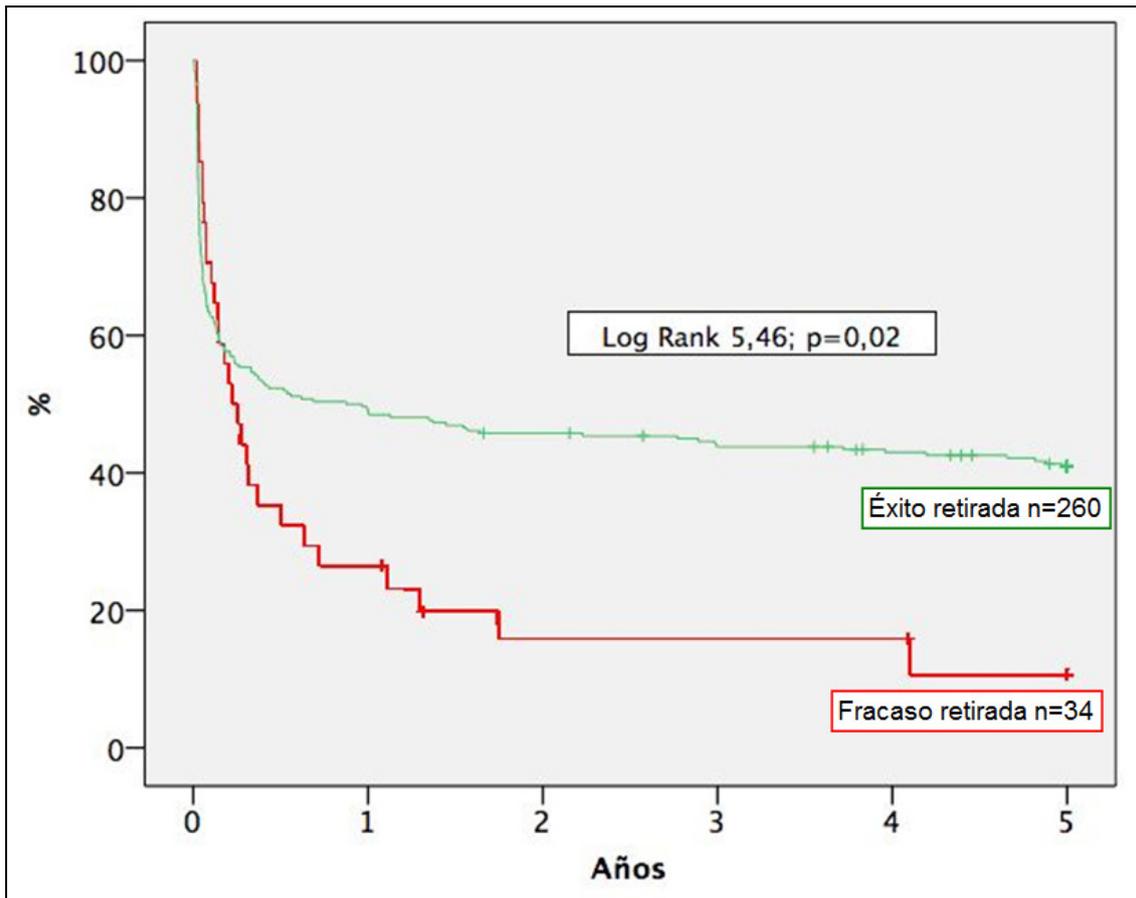
En los primeros 6 y 12 meses post-trasplante, la media  $\pm$  DE de rechazos por paciente fue superior en el grupo de fracaso en la retirada de corticoides, con valores de  $0,97 \pm 0,9$  y  $1,38 \pm 1,2$  respectivamente, alcanzando la significación estadística (p 0,01) para el período de los 12 primeros meses post-trasplante. Los rechazos con mayor relevancia clínica en los primeros 12 meses post-trasplante, es decir aquellos con compromiso hemodinámico y/o corticorresistentes, fueron significativamente mayores en el grupo de fracaso

en la retirada de corticoides, con una media  $\pm$  DE de  $0,56 \pm 0,8$  frente a  $0,13 \pm 0,4$  ( $p$  0,007). El número de rechazos por paciente en todo el seguimiento, fue significativamente mayor en el grupo de fracaso en la retirada. Esta diferencia se acentuó aún más, al indexar esta cifra por el tiempo de seguimiento, siendo la media  $\pm$  DE de rechazos por paciente y año de  $0,65 \pm 0,6$  para el grupo de fracaso, y de  $0,13 \pm 0,1$  para el grupo de éxito en la retirada de corticoides ( $p < 0,001$ ) (Tabla 12).

RECHAZO	FRACASO RETIRADA (n=34)	ÉXITO RETIRADA (n=260)	Sig (p)
Rechazos por paciente en primeros 6 meses (media $\pm$ DE)	0,97 $\pm$ 0,9	0,75 $\pm$ 1	0,21
Rechazos por paciente en primeros 12 meses (media $\pm$ DE)	1,38 $\pm$ 1,2	0,84 $\pm$ 1,1	0,01
Rechazos por paciente con compromiso hemodinámico y/o corticorresistentes en primeros 12 meses (media $\pm$ DE)	0,56 $\pm$ 0,8	0,13 $\pm$ 0,4	0,007
Rechazos por paciente en todo el seguimiento (media $\pm$ DE)	2,18 $\pm$ 1,6	1,33 $\pm$ 1,5	0,003
Rechazos por paciente y año (media $\pm$ DE)	0,65 $\pm$ 0,6	0,13 $\pm$ 0,1	<0,001

**Tabla 12. Causas de muerte en función del éxito (n=260) o fracaso (n=34) en la retirada de corticoides.**

En los primeros 3 meses post-trasplante, el porcentaje de pacientes libres de rechazo fue similar en ambos grupos, con un 47% en el grupo de fracaso, y un 55% en el grupo de éxito en la retirada de corticoides. A partir de este punto, la proporción de pacientes libres de rechazo fue significativamente menor ( $p$  0,02) en el grupo de fracaso en la retirada de corticoides, y las curvas de Kaplan-Meier se separan. Así, el porcentaje de pacientes libres de rechazo del injerto para los grupos de fracaso y éxito en la retirada de corticoides, fue de 32% y 52% a los 6 meses, de 25% y 48% a los 12 meses, y de 11% y 40% a los 5 años desde el trasplante cardíaco (Figura 13).



**Figura 13. Porcentaje de pacientes libres de rechazo del injerto desde el trasplante cardíaco, en función del éxito (n=260) o fracaso (n=34) en la retirada de corticoides.**

### 5.3 REINTRODUCCIÓN DE CORTICOIDES: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON ÉXITO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES EN EL 1º INTENTO, QUE PRECISAN REINTRODUCCIÓN:

De los 260 pacientes en los que se consigue la retirada con éxito de corticoides en el 1º intento, en 112 (43%) se tuvieron que reintroducir los corticoides en algún momento de la evolución.

De estos 112 pacientes en los que se reintroducen los corticoides, en 45 (40%), se consiguió la retirada con éxito en este 2º intento. De los 45 pacientes en los que se logró la retirada con éxito en el 2º intento, 14 (31%) precisaron una 2º reintroducción de corticoides.

Por lo tanto, al final del seguimiento, de los 260 pacientes en los que se consigue la retirada con éxito de corticoides en el 1º intento, 179 (69%) seguían sin corticoides al final del seguimiento y 81 (31%) seguían con corticoides al final del seguimiento (Figura 14).

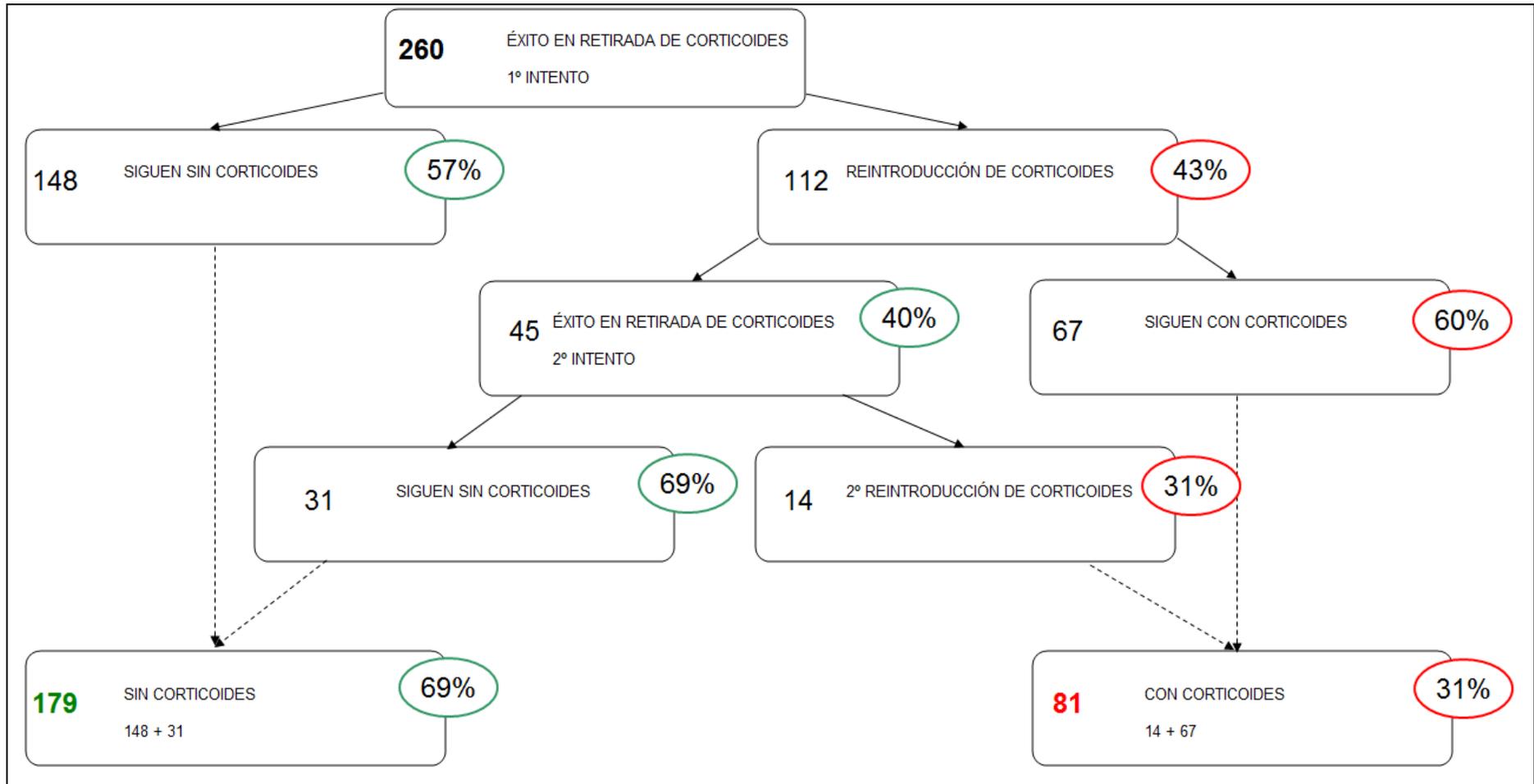
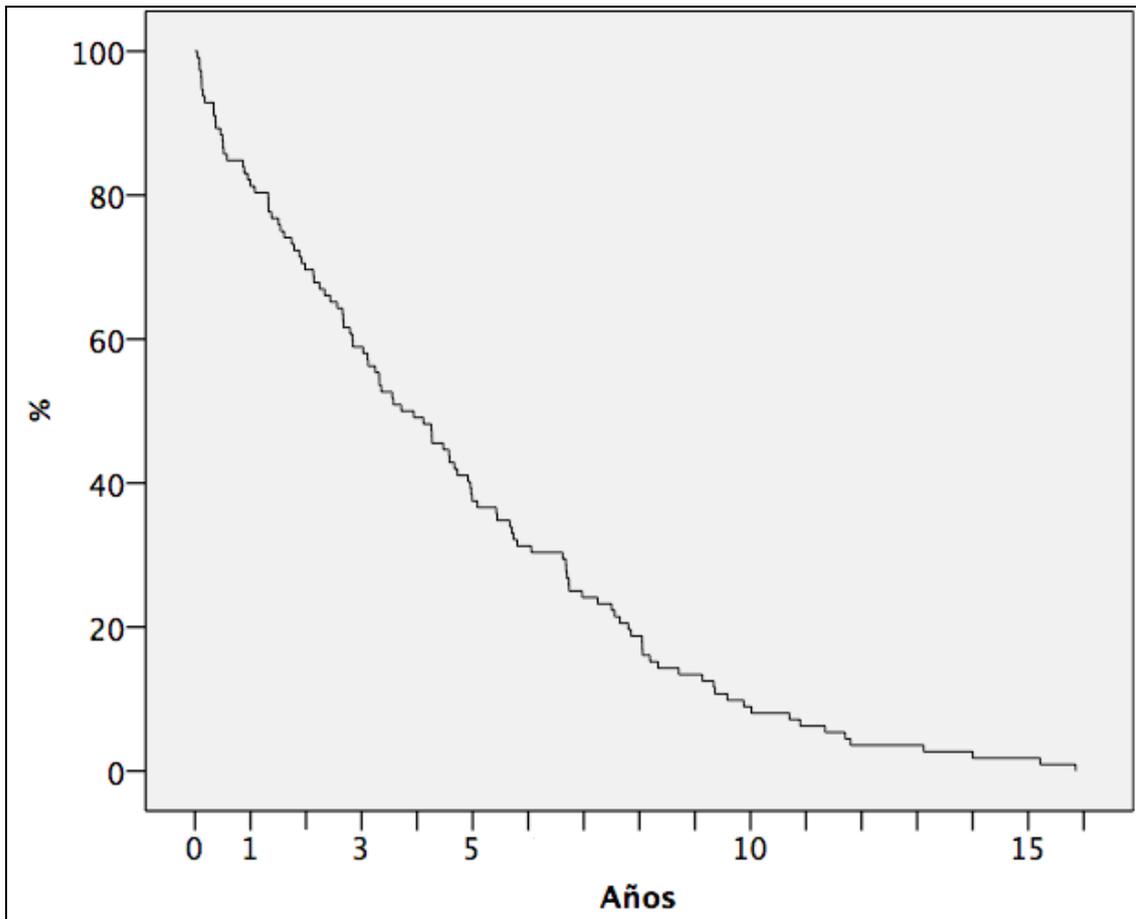


Figura 14. Reintroducción de corticoides tras retirada con éxito (n=260).

5.3.1 Tiempo transcurrido desde la retirada de corticoides hasta la reintroducción:

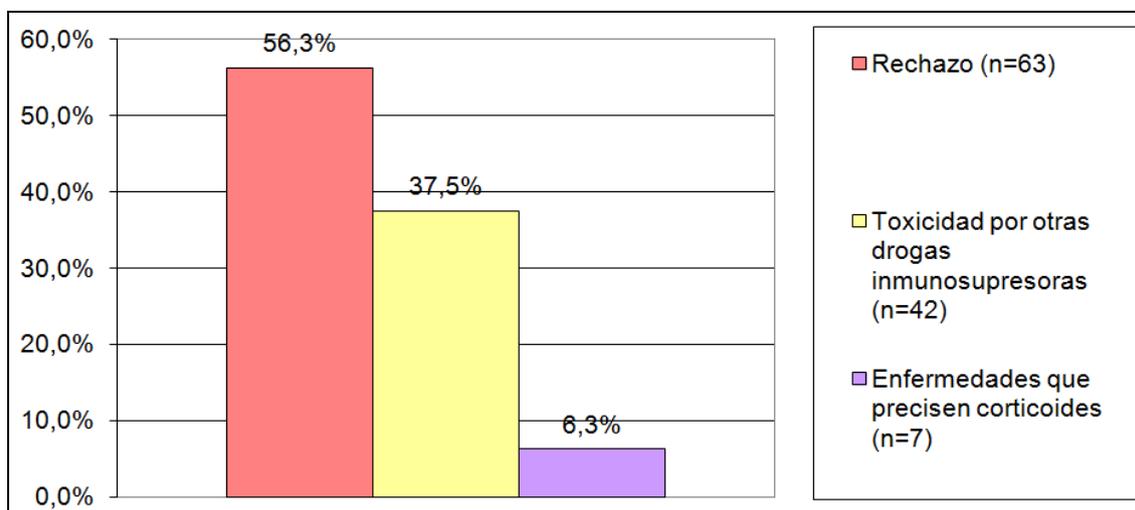
El tiempo medio hasta la reintroducción fue de  $55,2 \pm 44,2$  meses, con una mediana de 45,9 meses (rango 0,6-190,3 meses) (Figura 15).



**Figura 15.** Tiempo desde la retirada hasta la reintroducción de corticoides (n=112).

### 5.3.2 Causas que motivan la reintroducción de corticoides:

En los 112 pacientes (43%) que precisaron reintroducción de corticoides, se encontraron diferentes causas (Figura 16).



**Figura 16. Causas que motivan la reintroducción de corticoides (n=112).**

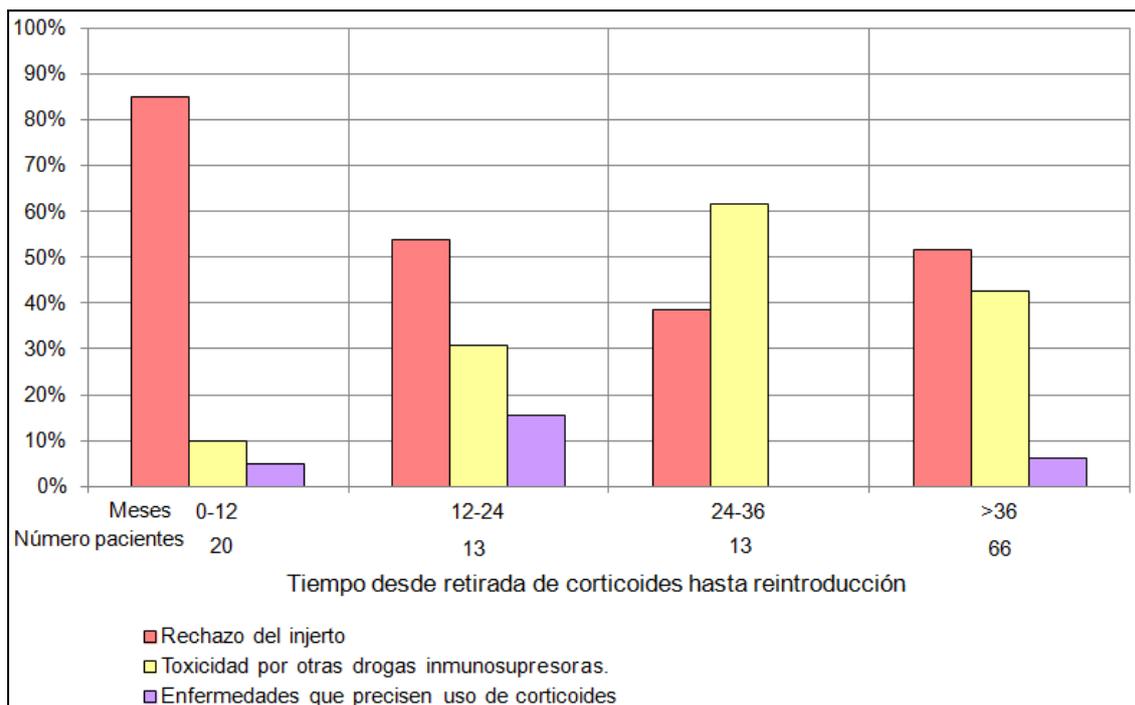
La causa más frecuente fue el rechazo del injerto: 63 casos (56,3%). La segunda causa más frecuente fue la necesidad de reducir o suspender alguna otra droga inmunosupresora por efectos secundarios: 42 casos (37,5%). La causa menos frecuente fue la aparición de otras enfermedades o situaciones clínicas que requirieron tratamiento con corticoides: 7 casos\* (6,3%) (\* ver Tabla 13).

- Enfermedad broncopulmonar crónica (2)
- Enfermedades articulares inflamatorias (2)
- Parálisis facial
- Trasplante renal
- Edema cerebral

**Tabla 13. Enfermedades o situaciones clínicas que motivan la reintroducción de corticoides (n=7).**

Los efectos secundarios de las otras drogas inmunosupresoras fueron frecuentes a lo largo del seguimiento y representaron el 37,5% del total de reintroducciones de corticoides. Los efectos secundarios por drogas inmunosupresoras más frecuentes fueron, en un 66% de los casos las citopenias por mielotoxicidad, seguido en 26% de los casos de la insuficiencia renal por ICN. La forma de minimizar la repercusión clínica de estos efectos secundarios fue, en los casos más leves reduciendo la dosis del inmunosupresor o cambiando a otro fármaco del mismo grupo, y en los casos más graves o persistentes, suspendiendo el fármaco responsable y motivando la reintroducción de corticoides para compensar el déficit de inmunosupresión.

Para los 112 pacientes (43%) que precisaron reintroducción de corticoides, analizamos las causas de la reintroducción en función del tiempo transcurrido, desde la retirada hasta el reinicio de los corticoides. En el período en el que la reintroducción se realizó en los primeros 12 meses tras la retirada, el rechazo del injerto fue la causa principal con un 85% de los casos. A partir de esta fecha, se reduce progresivamente el rechazo del injerto en favor de los efectos secundarios de otras drogas inmunosupresoras, siendo esta última la causa más frecuente de reintroducción en el período entre 24 y 36 meses tras la retirada de corticoides. Cuando la reintroducción de corticoides se realizó a partir de los 36 meses tras la retirada, la tendencia aproximada fue a la igualdad entre el rechazo del injerto y los efectos secundarios de otras drogas inmunosupresoras (Figura 17).



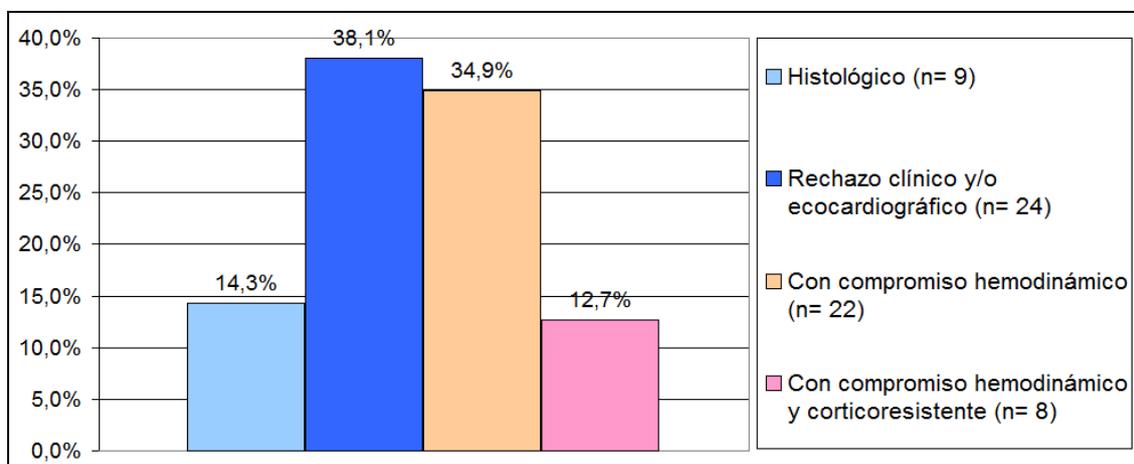
**Figura 17. Causas de la reintroducción de corticoides en relación con el tiempo transcurrido desde la retirada.**

### 5.3.3 Análisis de las características del rechazo que motiva la reintroducción de corticoides:

De los 112 pacientes que precisaron reintroducción de corticoides, en 63 casos (56,3%) fue por rechazo del injerto. Las características de los rechazos que motivaron la reintroducción de corticoides fueron diferentes en cuanto a la repercusión clínica y se clasificaron en 4 tipos: histológico, clínico y/o ecocardiográfico, con compromiso hemodinámico y corticorresistente con compromiso hemodinámico (ver características detalladas en apartado 4.8.1).

El tipo más frecuente de rechazo que motivó la reintroducción fue el rechazo clínico y/o ecocardiográfico: 24 casos (38,1%). El segundo tipo más frecuente fue el rechazo con compromiso hemodinámico: 22 casos (34,9%). El tercer tipo más frecuente fue el rechazo histológico: 9 casos (14,3%). El tipo menos frecuente, aunque el más relevante clínicamente fue el rechazo con compromiso hemodinámico y corticorresistente: 8 casos (12,7%) (Figura 18).

El 52,4% de los rechazos que motivaron la reintroducción de corticoides, fueron de menor repercusión clínica, mientras que el 47,6% restante fueron con mayor repercusión clínica.



**Figura 18. Características del rechazo que motiva la reintroducción de corticoides (n=63).**

#### 5.4 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POR SUBGRUPOS:

Con el fin de analizar posibles diferencias en la supervivencia de acuerdo con el éxito o fracaso de la estrategia, dividimos la población (n=294) en los siguientes grupos (Figura 19):

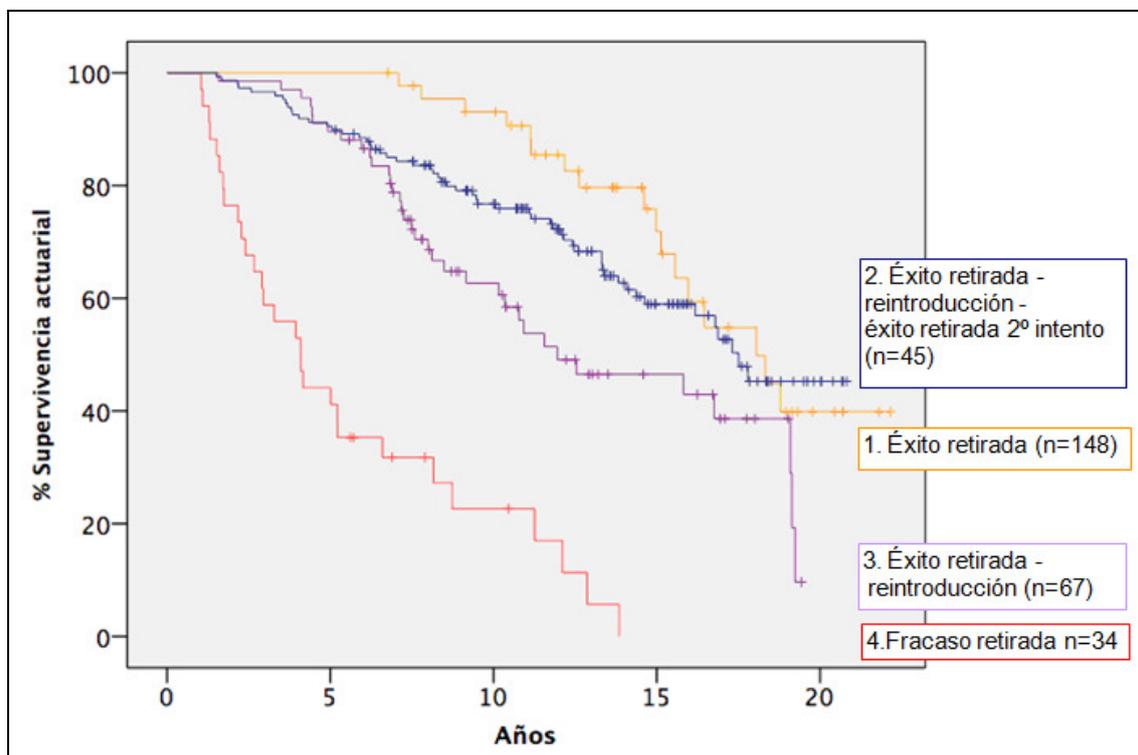
1. Pacientes con éxito en la retirada de corticoides, que nunca precisan reintroducción de corticoides (n=148; amarillo).

2. Pacientes con éxito en la retirada de corticoides, que precisan reintroducción de corticoides, pero se logra la retirada con éxito en un 2º intento (n=45; azul).

3. Pacientes con éxito en la retirada de corticoides, que precisan reintroducción de corticoides y fracasa la retirada en un 2º intento (n=67; morado)

4. Pacientes con fracaso en la retirada (n=34; rojo).

Todos los pacientes con éxito en la retirada de corticoides (amarillo, azul y morado), independientemente de precisar reintroducción de corticoides (azul y morado), tienen mejor supervivencia que los que fracasan en la retirada (rojo), alcanzando significación estadística ( $p < 0,001$ ).



**Figura 19. Supervivencia en los subgrupos de acuerdo con el éxito o fracaso de la estrategia (n=294).**

### 5.5 CIFRAS GLOBALES DE ÉXITO DEL PROTOCOLO DE RETIRADA TARDÍA DE CORTICOIDES DEL HUMV:

De acuerdo con los datos de este estudio, sobre los 300 pacientes de la cohorte, se intentó la retirada en la mayor parte (n=294; 98%), lográndose mantener a un total de 179 casos (60%) sin corticoides al final de una mediana de seguimiento de 10,9 años (Figura 20).

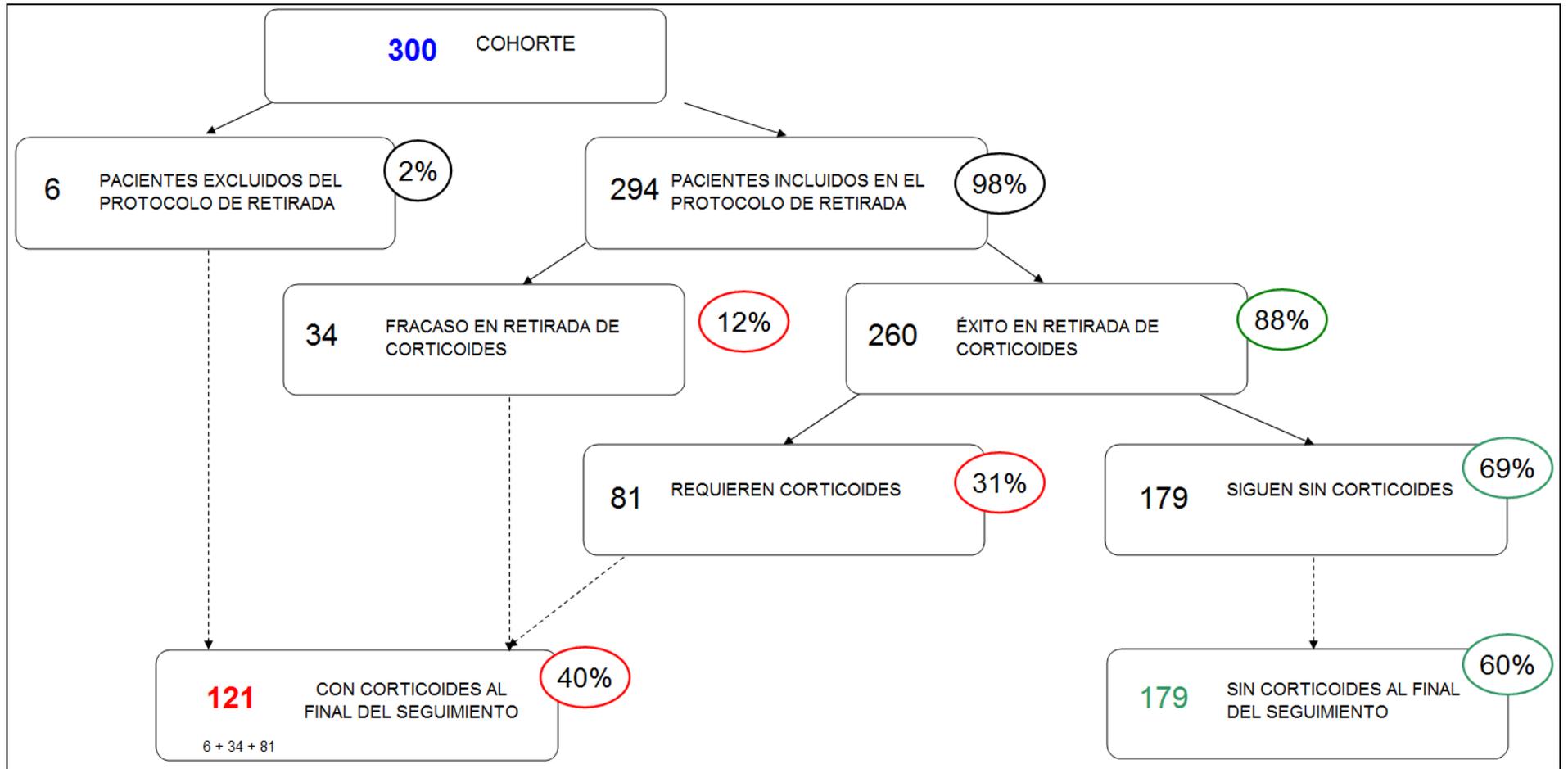


Figura 20. Resultado global del protocolo de retirada tardía de corticoides de HUMV (n=300).

## **6. DISCUSIÓN.**

## **6. DISCUSIÓN:**

Uno de los aspectos a destacar en los resultados de este estudio es el tamaño muestral de la cohorte y su carácter homogéneo. Nuestra cohorte incluye 300 pacientes, convirtiéndola en el estudio unicéntrico con mayor tamaño muestral sobre la evaluación de la retirada tardía de corticoides tras el trasplante cardíaco. Al tratarse por tanto de un grupo amplio y homogéneo, hemos podido analizar en detalle numerosos parámetros estadísticos y clínicos.

Aunque se han reportado algunas experiencias multicéntricas o basadas en registros sobre la materia <sup>68,70</sup>, que incluyen un mayor número de pacientes, los datos aportados presentan las limitaciones esperadas en este tipo de estudios. En el estudio de Opelz et al <sup>68</sup>, no existe un protocolo común ni detallado para definir la retirada de corticoides, mencionándose únicamente, que ésta se lleva a cabo lenta y escalonadamente, y nunca antes de los 6 meses. Siguiendo con este estudio, tampoco se define el tratamiento de los episodios de rechazo agudo, y destaca una gran heterogeneidad en los esquemas inmunosupresores de mantenimiento. En el registro RESTCO <sup>70</sup>, se divide a los pacientes en grupos en función del tratamiento con corticoides a lo largo del seguimiento. No se aportan datos sobre los diferentes protocolos de retirada de corticoides empleados, que probablemente sean muy dispares entre los 13 centros nacionales incluidos en el estudio. Respecto al análisis de la mortalidad del registro RESTCO <sup>70</sup>, éste se limita a los porcentajes de mortalidad en cada grupo, sin detallar las causas de la misma. Estas limitaciones condicionan lógicamente los resultados, y dificultan generar recomendaciones específicas.

En segundo lugar, otra de las fortalezas de este estudio es su prolongado tiempo de seguimiento. De hecho, el seguimiento de nuestra serie es el más largo de los reportados hasta el momento, con una mediana de casi 11 años (10,9 años). Con la excepción del estudio de Rosenbaum et al <sup>48</sup>, en el

que la mediana de seguimiento es de aproximadamente 10,5 años, todos los demás estudios revisados se mueven entre los 4 y 5 años de seguimiento.

Finalmente, y a diferencia de la mayoría de los estudios sobre este tema en la literatura, en nuestro caso los criterios de inclusión y exclusión están bien definidos, y asimismo se detalla de forma precisa el protocolo de retirada de corticoides.

Por tanto, los resultados de nuestra estrategia se pueden considerar metodológica y estadísticamente sólidos, pudiendo servir como referencia para aquellos centros que se planteen adoptar la práctica de retirada de corticoides.

## EL ÉXITO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES:

De los 300 trasplantes cardíacos incluidos en la cohorte, fue posible iniciar el protocolo de retirada en casi la totalidad de los pacientes (n=294; 98%). De estos 294 pacientes, se pudo completar con éxito en 260, lo que supuso un porcentaje de éxito en la retirada de corticoides del 88%.

En general, y en base a la evidencia revisada, parece que la estrategia de retirada tardía de corticoides es la más favorable <sup>47,69,88</sup>, posiblemente debido a que esta pauta es la que mejor se adapta a la inmunobiología del trasplante y a la cronología del rechazo. Por este motivo, esta estrategia cuenta con el mayor número de estudios publicados <sup>34,49,53,61-70</sup>. Nuestra elevada cifra de éxito (88%) es superior a la media del 61%, registrada en otros estudios con protocolo de retirada tardía de corticoides <sup>34,49,53,61-70</sup>.

Una posible explicación de nuestra elevada cifra de éxito podría residir en una retirada más lenta y prolongada que en otros casos. Nuestra retirada tardía se caracteriza por reducir la dosis de corticoides de forma relativamente lenta y progresiva, siendo el tiempo medio desde el trasplante cardíaco hasta la retirada de corticoides de  $2,6 \pm 1,6$  años, con una mediana de 2 años.

Teuteberg et al <sup>69</sup> evaluaron dentro de la retirada tardía de corticoides (tras los primeros 6 meses post-trasplante), si una estrategia más rápida era segura frente a una más lenta. Para ello, comparó dos grupos, uno de ellos con una estrategia más rápida de retirada de corticoides (tiempo medio desde el trasplante hasta retirada de 1,1 años), y otro con una más lenta (tiempo medio de 2,8 años). La estrategia de retirada más rápida no aumentó de forma significativa el porcentaje de pacientes con rechazo en el 1º año post-trasplante (49% Vs 40%; p 0,24). Aunque estos datos podrían contrastar con nuestra interpretación, debemos considerar la existencia de un sesgo de selección entre los grupos, puesto que en el grupo de retirada rápida de corticoides el uso de inmunosupresores más modernos y eficaces (TAC y MMF), fue significativamente mayor, y esto pudo influir favorablemente en el resultado.

Por otra parte, y como es bien conocido, la retirada de corticoides en cualquier contexto clínico de uso prolongado, debe hacerse de forma progresiva con el fin de evitar fenómenos de rebote. Por tanto, nuestra reducción lentamente progresiva de corticoides frente a otras más agresivas, podría disminuir todavía más este efecto rebote.

Finalmente, debemos considerar que por razones cronológicas, una gran parte de nuestros pacientes estaban sometidos a las pautas iniciales de inmunosupresión (CsA y AZA). Posiblemente, la aplicación de esta estrategia tardía de retirada de corticoides en el contexto de esquemas inmunosupresores más modernos y eficaces (TAC y MMF) <sup>4-7</sup> pueda mejorar todavía más los porcentajes de éxito.

## LA REINTRODUCCIÓN DE CORTICOIDES:

Como acabamos de comentar, el porcentaje de pacientes en los que se retiran con éxito los corticoides es muy elevado. Sin embargo, a pesar de una retirada inicial con éxito, un número nada despreciable de los pacientes (43%) precisan la reintroducción de los corticoides en algún momento del

seguimiento. Afortunadamente, si se persiste en los intentos de retirada, se logra finalmente la retirada de los corticoides en un 69% de los casos.

La mayor parte de los estudios de retirada de corticoides son poco precisos con respecto al porcentaje de reintroducción, por lo que es difícil establecer diferencias comparativas con respecto a nuestros datos. En aquellos estudios en que se especifica o bien se puede deducir el porcentaje de reintroducción, las cifras van desde el 30% del estudio de Esmore et al <sup>75</sup>, al 35% del estudio de Castel et al <sup>53</sup>, al 39% del estudio de Katz et al <sup>47</sup>, y hasta el 52% del estudio de Lee et al <sup>54</sup>. En este contexto, nuestras cifras de reintroducción de corticoides, se encuentran en un término medio con respecto a los estudios que acabamos de enumerar.

En nuestra cohorte, dentro de las causas que motivaron la reintroducción de corticoides, el rechazo del injerto fue, como era de esperar, la causa más frecuente, suponiendo un 56% de los casos de reintroducción. De nuevo, los datos al respecto en la literatura son limitados. Las cifras oscilan entre el 25% de Crespo-Leiro et al <sup>89</sup>, al 50% de Castel et al <sup>53</sup>. Sin embargo, en un registro realizado en 14 unidades nacionales de trasplante cardíaco <sup>86</sup>, el 73% de las reintroducciones fueron por rechazo agudo. Por tanto, nuestras cifras de reintroducción por rechazo se encuentran de nuevo dentro del término medio.

Cuando analizamos el tipo de rechazo que motiva la reintroducción, observamos que un 47,1% se acompañaban de compromiso hemodinámico y/o corticorresistencia. A primera vista, una incidencia de casi un 50% de rechazos hemodinámicamente significativos podría parecer exagerada, aunque al revisar la literatura con el fin de encontrar datos comparativos, no hemos podido encontrar estudios en los que se especifique la incidencia exacta de rechazos con compromiso hemodinámico.

En cualquier caso, debemos considerar esta cifra en un contexto clínico determinado. Como ya hemos comentado, en nuestro programa de trasplante, se utiliza una estrategia de detección del rechazo basada en criterios clínicos

y/o ecocardiográficos. Con este tipo de estrategia, el umbral de detección de nuestros rechazos va a ser más alto que en el caso de otros protocolos que emplean la BEM rutinaria como instrumento para monitorización de rechazo del injerto.

## SUPERVIVENCIA EN LA COHORTE:

La supervivencia del total de la cohorte (n=300) fue del 96% a los 2 años, del 86% a los 5 años, del 70% a los 10 años y del 31% a los 20 años. En este punto es importante resaltar de nuevo que, por el diseño del estudio, se excluyeron del estudio todos los pacientes fallecidos en el primer año tras el trasplante cardíaco. Como es sabido, este es el período en el que la mortalidad es más elevada. Por tanto, la exclusión de la mortalidad temprana explica que las cifras de supervivencia de nuestra cohorte resulten tan elevadas.

Dado que en el último registro de la ISHLT <sup>1</sup>, se especifica tanto la supervivencia global como la supervivencia una vez excluida la mortalidad en el primer año post-trasplante, hemos podido realizar una comparación directa con nuestros datos. En el registro de la ISHLT <sup>1</sup>, la mediana de supervivencia, excluida la mortalidad en el primer año es de 13 años justos, mientras que en nuestra cohorte, bajo el mismo criterio de exclusión, la mediana de supervivencia es de 15,5 años, algo superior por tanto a la reportada en el registro de la ISHLT.

## CAUSAS DE MUERTE:

El análisis de las causas de muerte en el total de la cohorte (n=300), revela que un 6,1% de las muertes fueron por rechazo agudo del injerto y un 12,9% por la combinación de rechazo crónico y EVI. Es sabido que en ocasiones resulta difícil discriminar entre rechazo crónico y EVI, por lo que habitualmente, se analizan de forma combinada.

Aunque el último registro de la ISHLT <sup>1</sup>, reporta una mortalidad por rechazo agudo del 2%, en el último informe del RETC <sup>3</sup> esta cifra es bastante superior (6,8%). Dadas las diferencias entre ambos registros, es difícil establecer la causa de esta discrepancia. En cualquier caso, aun siendo el RETC un registro voluntario, incluye virtualmente al 100% de los trasplantes realizados en España. Por tanto, creemos que probablemente nuestra referencia comparativa más fiable sea el RETC. Como vemos, nuestras cifras de mortalidad por rechazo agudo son bastante similares (6,1% Vs 6,8%, respectivamente).

En resumen, podemos afirmar que nuestra estrategia de retirada tardía de corticoides se puede aplicar con éxito a la gran mayoría de los pacientes, con incidencias de rechazo y supervivencia de los pacientes comparables a las reportadas tanto en el registro de la ISHLT como en el RETC.

## COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE ÉXITO Y FRACASO EN LA RETIRADA DE CORTICOIDES:

Las características basales de los grupos con éxito (n=260) y fracaso (n=34) en la retirada de corticoides muestran varias diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de fracaso en la retirada de corticoides hay una mayor media de edad (56,5 vs 52,3; p 0,009) y un mayor porcentaje de insuficiencia renal (39,4% vs 17,1%; p 0,002). Dentro de los fármacos inmunosupresores, los m-TORi han demostrado mejor perfil en insuficiencia renal. En consonancia con este último dato, los pacientes en los que fracasa la retirada de corticoides, presentan mayores porcentajes de tratamiento con m-TORi al alta (17,6 vs 6,9%; p 0,001). Esto se corresponde también con un menor porcentaje de ICN en el grupo de fracaso en la retirada de corticoides (88,4% vs 82,4%; p 0,05). Por tanto, los pacientes del grupo de fracaso en la retirada de corticoides tienen un peor perfil clínico basal que aquellos con posterior éxito en la retirada de corticoides.

En cuanto a la supervivencia, esta es diferente en función del éxito o del fracaso de la estrategia de retirada de corticoides. Podemos apreciar que la supervivencia es significativamente mayor en aquellos pacientes en los que se logra retirar con éxito los corticoides, independientemente de precisar reintroducción de corticoides.

Asimismo, la incidencia de rechazo, en todas las variantes analizadas, es menor en el grupo de éxito en la retirada de corticoides. En la misma línea, el porcentaje de mortalidad por rechazo agudo y crónico (incluida la EVI), es mayor en el grupo de pacientes en el que fracasa la retirada de corticoides, aunque sin alcanzar significación estadística (agudo: 11,1% vs 4,8%; p 0,21; crónico: 22,2% vs 10,5%; p 0,1).

Parece lógico pensar que los pacientes en los que se ha alcanzado la retirada con éxito de corticoides tienen un mejor perfil clínico e inmunológico, y por lo tanto tienen menor riesgo de rechazo del injerto, mayor probabilidad de lograr la suspensión de los corticoides y mejor supervivencia. Esta hipótesis ya fue formulada por Taylor et al <sup>33</sup> en 1996, dando lugar al concepto de paciente "inmunológicamente privilegiado". Posteriormente, varios estudios <sup>55,66,68</sup> han confirmado este fenómeno en cuanto a la supervivencia.

En cuanto a la incidencia de rechazo del injerto, los datos son algo más contradictorios, puesto que existen tanto estudios con una menor incidencia de rechazo <sup>33,63,66,67,77</sup> como estudios indicando lo contrario <sup>48,56,75</sup>. Al analizar con detalle estos estudios con el fin de encontrar alguna explicación razonable, estos son francamente heterogéneos, y hemos encontrado enormes diferencias en cuanto a los protocolos de retirada. Esto nos impide obtener conclusiones que expliquen esta discrepancia.

## LA APLICACIÓN CLÍNICA DE LA RETIRADA DE CORTICOIDES:

En nuestra experiencia, la retirada tardía de corticoides (comenzando al final del primer año post-trasplante) se pudo aplicar a la gran mayoría de los pacientes (98%). Al final del prolongado seguimiento de nuestro estudio (mediana 10,9 años), el 60% de los pacientes continúa libre de tratamiento con corticoides (Tabla 20).

Además, y como se ha comentado previamente, la supervivencia y la mortalidad por rechazo agudo son comparables a las reportadas de forma global en los registros del trasplante cardiaco. Por tanto, esta estrategia tardía resulta aplicable a la mayoría de los pacientes en la práctica clínica, con un alto porcentaje de éxito, y sin aparentes repercusiones negativas.

En conjunto, y dentro de carácter heterogéneo, la literatura previa en este campo es en general congruente con nuestros resultados.

Sorprendentemente, y a pesar de toda esta información, la comunidad trasplantadora no acaba de aplicar del todo en la práctica clínica el concepto de la retirada de corticoides. De hecho, en el último informe del RETC <sup>3</sup>, en un seguimiento promedio de 7 años, un 62% de los pacientes continúan en tratamiento con corticoides, y según el último informe internacional de la ISHLT <sup>1</sup>, un 48% continúan con tratamiento corticoideo a los 5 años. Como dato comparativo en nuestra serie, a los 5 y 7 años de seguimiento tan sólo el 40% y el 31% respectivamente continúan en tratamiento con corticoides.

Posiblemente este porcentaje relativamente bajo de retirada de corticoides en la comunidad trasplantadora, corresponda a una falta de confianza en la seguridad de esta estrategia, que sería explicable por la heterogeneidad de los estudios.

Nuestros datos, en la cohorte homogénea con el mayor tamaño muestral y tiempo de seguimiento más prolongado que se ha reportado hasta la fecha, refuerza de forma notable el concepto de la aplicabilidad clínica de la

retirada de corticoides. Como se ha comentado previamente, la clave de estos buenos resultados parece depender sobre todo de que la retirada se lleve a cabo de forma tardía y lentamente progresiva.

## LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO:

La principal limitación de este estudio reside en su carácter observacional retrospectivo. Esta limitación es común a prácticamente todos los estudios publicados hasta la fecha en este campo. Los pocos estudios prospectivos encontrados en la literatura, adolecen de un escaso tamaño muestral, inferior a 50 pacientes.

Aunque hemos analizado un amplio número de variables relacionadas con el rechazo y la supervivencia, la comparación con otros estudios reportados en la literatura ha resultado inviable en muchos casos por los siguientes motivos:

- Gran heterogeneidad en el tamaño muestral, que además en muchos casos era demasiado pequeño para extraer conclusiones.
- Gran heterogeneidad en el diseño del estudio y criterios de selección.
- Falta de información y/o diversidad de criterios en cuanto a la definición del rechazo.
- Falta de información y/o diversidad de criterios en cuanto a los protocolos de retirada de corticoides.

Nuestro estudio, incluyendo el seguimiento, se ha llevado a cabo durante un período de tiempo muy prolongado (1990-2012). A largo de estos años, las pautas de inmunosupresión se han ido refinando y a la vez se han incorporado nuevos fármacos más eficaces contra el rechazo. Por lo tanto, los pacientes trasplantados en períodos más recientes han tenido acceso a una inmunosupresión de mejor calidad, y sería esperable un mayor porcentaje de

éxito en la retirada. Sin embargo, en nuestro estudio no se ha realizado ningún análisis comparativo por períodos cronológicos que permita confirmar esta hipótesis.

La decisión en cuanto a la indicación en la retirada de corticoides fue realizada a discreción del clínico responsable del paciente. Dado que el equipo lo conforman varios especialistas, no se ha podido garantizar una completa uniformidad en cuanto a los criterios clínicos de retirada de corticoides.

## **7. CONCLUSIONES.**

## **7. CONCLUSIONES:**

1. De acuerdo con nuestros datos, una estrategia de retirada tardía y lenta de corticoides (a partir del primer año post-trasplante) se puede aplicar en la mayoría (98%) de los pacientes tras el trasplante cardíaco.

2. El porcentaje de éxito en la retirada tardía de corticoides es muy elevado inicialmente (88%) y bastante alto (60%) al final de un prolongado seguimiento (mediana 10,9 años).

3. La reintroducción de corticoides se debe mayoritariamente al rechazo del injerto.

4. La supervivencia actuarial global de la cohorte es perfectamente comparable a la supervivencia global reportada en el RETC y el Registro de la ISHLT.

5. La mortalidad por rechazo es perfectamente comparable a la reportada en el RETC.

6. Nuestros datos refuerzan el concepto de que los pacientes en los que se retiran los corticoides con éxito tienen una mejor evolución clínica.

7. Nuestra experiencia confirma -en una serie homogénea, con el mayor tamaño muestral y con el seguimiento más prolongado reportado hasta la fecha- una relación riesgo/beneficio favorable al intento sistemático de retirada tardía de corticoides en pacientes apropiados.

## **8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

## **8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report-2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Oct;34(10):1244-54.

2. González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Palomo J, et al; en representación de los Equipos Españoles de Trasplante Cardíaco. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2013). *Rev Esp Cardiol*. 2014 Dec;67(12):1039-51.

3. González-Vílchez F, Segovia Cubero J, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Villa A, et al. Spanish Heart Transplantation Registry. 26th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2014). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Nov;68(11):1008-21.

4. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant*. 2006 Jun;6(6):1377-86.

5. Hamour IM, Lyster HS, Burke MM, Rose ML, Banner NR. Mycophenolate mofetil may allow cyclosporine and steroid sparing in de novo heart transplant patients. *Transplantation*. 2007 Mar;83(5):570-6.

6. Castel MA, Farrero M, Vallejos I, Cardona M, Regueiro A, Pérez-Villa F. Primary immunosuppression and outcome differences after heart transplantation: tacrolimus versus cyclosporine. *Transplant Proc*. 2011 Jul-Aug;43(6):2244-6.

7. Moore CK, Bristow MR, Renlund DG, Rasmussen LG, O'Connell JB. Long-term morbidity of cyclosporine with corticosteroid-free maintenance immunosuppression in cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 1990 Jun;22(3 Suppl 1):25-9.

8. Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(9):129.

9. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, et al. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 2005;352:2705.

10. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report-2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014 Oct;33(10):996-1008.

11. Baran DA, Galin ID, Gass AL, et al. Current practices: immunosuppression induction, maintenance and rejection regimens in contemporary post-heart transplant patient treatment. *Curr Opin Cardiol.* 2002 Mar;17(2):165-70.

12. Rizeq MN, Masek MA, Billingham ME. Acute rejection: significance of elapsed time after transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13(5):862-868.

13. Crespo-Leiro MG, Almenar L, Alonso-Pulpón L, et al. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. *Rev Esp Cardiol.* 2007;7(Supl B):4-54.

14. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation.* 1998;66(4):507-515.

15. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(4):336-345.

16. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003;349(9):847-858.

17. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation.* 2004;110(17):2694-2700.

18. Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH et al. Randomized trial of tacrolimus monotherapy: tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (the TICTAC trial). *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(10):992-997.

19. Lehmkuhl H, Livi U, Arizon J, et al. Results of a 12-month, multicenter, randomized trial of everolimus with reduced-exposure cyclosporine versus mycophenolate mofetil and standard-exposure cyclosporine in de novo cardiac transplantation recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(2S):S65.

20. Reichart B, Meiser B, Vigano M et al. European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: oneyear results-European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17(8):775-781.

21. Reichart B, Meiser B, Vigano M et al. European multicenter tacrolimus heart pilot study: three year followup. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(2):249-250.

22. Stenton SB, Partovi N, Ensom MH. Sirolimus: the evidence for clinical pharmacokinetic monitoring. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(8):769-786.

23. Groetzner J, Kaczmarek I, Schulz U et al. Mycophenolate and sirolimus as calcineurin inhibitor-free immunosuppression improves renal function better than calcineurin inhibitor-reduction in late cardiac transplant recipients with chronic renal failure. *Transplantation*. 2009;87(5):726-733.

24. Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant*. 2004;18:446.

25. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:581.

26. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005;80:883.

27. Kuppahally S, Al-Khaldi A, Weisshaar D, et al. Wound healing complications with de novo sirolimus versus mycophenolate mofetil-based regimen in cardiac transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6:986.

28. González-Vílchez F, de Prada JA, Exposito V, et al. Avoidance of calcineurin inhibitors with use of proliferation signal inhibitors in de novo heart transplantation with renal failure. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1135.

29. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Aug;29(8):914-56.

30. Taylor AL et al. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanism of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1):23-46.

31. Moons P, De Geest S, Abraham I, Cleemput JV, Van Vanhaecke J. Symptom experience associated with maintenance immunosuppression after heart transplantation: patients appraisal of side effects. *Heart Lung*. 1998 Sep-Oct;27(5):315-25.

32. Citterio F. Steroid side effects and their impact on transplantation outcome. *Transplantation*. 2001 Dec;72(Suppl 12):S75-80.

33. Taylor DO, Bristow MR, O'Connell JB, et al: Improved long-term survival after heart transplantation predicted by successful early withdrawal from maintenance corticosteroid therapy. *J Heart Lung Transplant*. 1996 Oct;15(10):1039-46.

34. Kobashigawa JA, Stevenson LW, Brownfield ED, Gleeson MP, Moriguchi JD, Kawata N, et al. Corticosteroid weaning late after heart transplantation: relation to HLA-DR mismatching and long-term metabolic benefits. *J Heart Lung Transplant*. 1995 Sep-Oct;14(5):963-7.

35. De Mattos A, Head M, Everett J, Hosenpud J, Hershberger R, Cobanoglu A, et al. HLA-DR mismatching correlates with early cardiac allograft rejection, incidence, and graft survival when high-confidence-level serological DR typing is used. *Transplantation*. 1994;57:626-30.

36. Opelz G, Wujciak T. The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. The Collaborative Transplant Study. *N Engl J Med*. 1994;330:816-9.

37. Patel J, Kobashigawa JA. Minimization of immunosuppression: transplant immunology. *Transpl Immunol*. 2008 Nov;20(1-2):48-54.

38. Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, Ventura HO, Mohanty PK, et al. Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant*. 1993 May-Jun;12(3):355-66.

39. Aleksic I, Baryalei M, Busch T, Pieske B, Schorn B, Strauch J, et al. Improvement of impaired renal function in heart transplant recipients treated with mycophenolate mofetil and low-dose cyclosporine. *Transplantation*. 2000 Apr 27;69(8):1586-90.

40. Angermann CE, Störk S, Costard-Jäckle A, Dengler TJ, Siebert U, Tenderich G, et al. Reduction of cyclosporine after introduction of mycophenolate mofetil improves chronic renal dysfunction in heart transplant recipients - the IMPROVED multi-centre study. *Eur Heart J*. 2004 Sep;25(18):1626-34.

41. Arizón del Prado JM, Aumente MD, Lopez Granados A, Siles JR, Paulovic D, Romo E, et al. Use of mycophenolate mofetil in patients with transplanted heart and renal insufficiency: the relevance of the pharmacokinetic study. *Transplant Proc*. 2002 Feb;34(1):144-5.

42. Baryalei M, Zenker D, Pieske B, Tondo K, Dalichau H, Aleksic I. Renal function and safety of heart transplant recipients switched to mycophenolate mofetil and low-dose cyclosporine. *Transplant Proc*. 2003 Jun;35(4):1539-42.

43. Groetzner J, Kaczmarek I, Landwehr P, Mueller M, Daebritz S, Lamm P, et al. Renal recovery after conversion to a calcineurin inhibitor-free immunosuppression in late cardiac transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Mar;25(3):333-41.

44. Groetzner J, Meiser B, Landwehr P, Buehse L, Mueller M, Kaczmarek I, et al. Mycophenolate mofetil and sirolimus as calcineurin inhibitor-free immunosuppression for late cardiac-transplant recipients with chronic renal failure. *Transplantation*. 2004 Feb 27;77(4):568-74.

45. Hunt J, Lerman M, Magee MJ, Dewey TM, Herbert M, Mack MJ. Improvement of renal dysfunction by conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Nov;24(11):1863-7.

46. Meiser B, Reichart B, Adamidis I, Uberfuhr P, Kaczmarek I. First experience with de novo calcineurin-inhibitor-free immunosuppression following cardiac transplantation. *Am J Transplant.* 2005 Apr;5(4 Pt 1):827-31.

47. Katz MR, Barnhart GR, Szentpetery S, Rider S, Thompson JA, Hess M, et al. Are steroids essential for successful maintenance of immunosuppression in heart transplantation? *J Heart Transplant.* 1987 Sep-Oct;6(5):293-7.

48. Rosenbaum DH, Adams BC, Mitchell JD, Jessen ME, Paul MC, Kaiser PA, et al. Effects of early steroid withdrawal after heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2006 Aug;82(2):637-44.

49. Olivari MT, Jessen ME, Baldwin BJ, Horn VP, Yancy CW, Ring WS, et al. Triple-drug immunosuppression with steroid discontinuation by six months after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1995 Jan-Feb;14(1 Pt 1):127-35.

50. Nawaz MA, Curry P, Patni R, Punjabi P, Murday A. An audit of a steroid withdrawal regimen in cardiac transplantation patients. *Transplant Proc.* 2011 Mar;43(2):623-8.

51. Price GD, Olsen SL, Taylor OD, et al: Corticosteroid-free maintenance immunosuppression after heart transplantation: feasibility and beneficial effects. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11:403.

52. Laufer G, Laczkovics A, Wollenek G, Schreiner W, Wolner E. Results of orthotopic heart transplantation with and without the use of maintenance steroids. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1988;2(4):237-43.

53. Castel MA, Vallejos I, Ramos P, Arias A, Bravo C, Ferrero M, et al. Outcome after steroid withdrawal in heart transplantation. *Transplant Proc.* 2009 Jul-Aug;41(6):2253-5.

54. Lee KF, Pierce JD, Hess ML, Hastillo AK, Wechsler AS, Guerraty AJ. Cardiac transplantation with corticosteroid-free immunosuppression: long-term results. *Ann Thorac Surg.* 1991 Aug;52(2):211-7.

55. Pritzker MR, Lake KD, Reutzel TJ, Hoffman FM, Jorgensen CR, Pederson W, et al. Steroid-free maintenance immunotherapy: Minneapolis Heart Institute experience. *J Heart Lung Transplant.* 1992 Mar-Apr;11(2 Pt 2):415-20.

56. Keogh A, Macdonald P, Mundy J, Chang V, Harvison A, Spratt P. Five-year follow-up of a randomized double-drug versus triple-drug therapy immunosuppressive trial after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1992 May-Jun;11(3 Pt 1):550-5.

57. Trull AK et Al. Randomized trial of blood eosinophil count monitoring as a guide to corticosteroid dosage adjustment after heart transplantation. *Transplantation.* 2000;70:802-9.

58. Thaysen JH, Løkkegaard H. Permanent withdrawal of prednisone in nekro-kidney transplantation. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1977;(42):198-9.

59. Yacoub M, Alivizatos P, Khaghani A, Mitchell A. The use of cyclosporine, azathioprine, and antithymocyte globulin with or without low-dose steroids for immunosuppression of cardiac transplant patients. *Transplant Proc.* 1985;17:221.

60. Yacoub MH, Reid CJ, Al-Khadimi RH, Radley-Smith R. Cardiac transplantation - the London experience. *Z Kardiol.* 1985;74(Suppl 6):45-50.

61. Miller LW, Wolford T, McBride LR, Peigh P, Pennington DG. Successful withdrawal of corticosteroids in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1992 Mar-Apr;11(2 Pt 2):431-4.

62. Kobashigawa JA, Stevenson LW, Brownfield ED, Moriguchi JD, Kawata N, Fandrich R, et al. Initial success of steroid weaning late after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1992 Mar-Apr;11(2 Pt 2):428-30.

63. Seydoux C, Berguer DG, Stumpe F, Hurni M, Ruchat P, Fischer A, et al. Does early steroid withdrawal influence rejection and infection episodes during the first 2 years after heart transplantation? *Transplant Proc*. 1997 Feb-Mar;29(1-2):620-4.

64. Delgado D, Arazi HC, Sellanes M, Cáceres M, Cárdenas C, Morales C, et al. Study of early corticosteroid withdrawal in cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 1999 Sep;31(6):2524-5.

65. Oaks TE, Wannenberg T, Close SA, Tuttle LE, Kon ND. Steroid-free maintenance immunosuppression after heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2001 Jul;72(1):102-6.

66. Felkel TO, Smith AL, Reichenspurner HC, LaFleur B, Lutz JF, Kanter KR, et al. Survival and incidence of acute rejection in heart transplant recipients undergoing successful withdrawal from steroid therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2002 May;21(5):530-9.

67. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Ventura HO, Scott RL. Corticosteroid weaning in the tacrolimus and mycophenolate era in heart transplantation: clinical and neurohormonal benefits. *Transplant Proc*. 2004 Dec;36(10):3152-5.

68. Opelz G, Döhler B, Laux G; Collaborative Transplant Study. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005 Apr;5(4 Pt 1):720-8.

69. Teuteberg JJ, Shullo M, Zomak R, McNamara D, McCurry K, Kormos RL. Aggressive steroid weaning after cardiac transplantation is possible without the additional risk of significant rejection. *Clin Transplant*. 2008 Nov-Dec;22(6):730-7.

70. Delgado Jiménez J, Almenar Bonet L, Paniagua Martín MJ, Gómez Bueno M, Yáñez JF, Arizón Del Prado JM, et al. Influence of steroid dosage, withdrawal, and reinstatement on survival after heart transplantation: results from the RESTCO study. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2679-81.

71. Meiser B, Kaczmarek I, Mueller M, Groetzner J, Weis M, Knez A, et al. Low-dose tacrolimus/sirolimus and steroid withdrawal in heart recipients is highly efficacious. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Jun;26(6):598-603.

72. Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH, Camacho M, Goldschmidt ME, Nicholls SJ, et al. A prospective, randomized trial of single-drug versus dual-drug immunosuppression in heart transplantation: the tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (TICTAC) trial. *Circ Heart Fail.* 2011 Mar;4(2):129-37.

73. Patel J, Kobashigawa JA. Quest for lower immunosuppression in cardiac transplantation: an analysis of the TICTAC trial. *Future Cardiol.* 2011 May;7(3):293-7.

74. Kobashigawa JA. Strategies in immunosuppression after heart transplantation: is less better?. *Circ Heart Fail.* 2011 Mar;4(2):111-3.

75. Esmore DS, Spratt PM, Keogh AM, Chang VP. Cyclosporine and azathioprine immunosuppression without maintenance steroids: a prospective randomized trial. *J Heart Transplant.* 1989 May-Jun;8(3):194-9.

76. Livi U, Luciani GB, Boffa GM, Faggian G, Bortolotti U, Thiene G, et al. Clinical results of steroid-free induction immunosuppression after heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1993 May;55(5):1160-5.

77. Yamani MH, Taylor DO, Czerr J, Haire C, Kring R, Zhou L, et al. Thymoglobulin induction and steroid avoidance in cardiac transplantation: results of a prospective, randomized, controlled study. *Clin Transplant.* 2008 Jan-Feb;22(1):76-81.

78. Pascual J, Van Hooff JP, Salmela K, Lang P, Rigotti P, Budde K. Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or mycophenolate mofetil after renal transplant. *Transplantation*. 2006 Jul;82(1):55-61.

79. Tan JY, Zhao N, Wu TX et al. Steroid withdrawal increases risk of acute rejection but reduces infection: a meta-analysis of 1681 cases in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2006 Sep;38(7):2054-6.

80. Anil Kumar MS, Khan S, Ranganna K, Malat G, Sustento-Reodica N, Meyers WC. Long-term outcome of early steroid withdrawal after kidney transplantation in African American recipients monitored by surveillance biopsy. *Am J Transplant*. 2008;8(3):574-85.

81. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation*. 2010 Jan 15;89(1):1-14.

82. Budde K, Neumayer HH, Rostaing L, et al. Steroid free immunosuppression with daclizumab, tacrolimus, and MMF is efficacious and improves cholesterol, glucose, and bone mineral density-the CARMEN study. *Transplantation*. 2004;78:168.

83. Jain A, Marcos A, Reyes J et al. Tacrolimus for primary liver transplantation: 12 to 15 years actual follow-up with safety profile. *Transplant Proc*. 2005 Mar;37(2):1207-10.

84. Jordan ML, Chakrabarti P, Luke PP et al. Steroid withdrawal for pancreas transplants under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc*. 2001 Feb-Mar;33(1-2):1655.

85. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Oct;29(10):1089-103.

86. Crespo-Leiro M, Delgado J, Almenar L, Arizón JM, Blasco T, Brossa V, et al. Steroid use in heart transplant patients in Spain in the current era: a multicenter survey. *Transplant Proc.* 2009 Jul-Aug;41(6):2244-6.

87. Crespo Leiro MG, Bonet LA, Paniagua Martín MJ, Gómez Bueno M, Escribano P, González Vilchez F, et al. Steroid withdrawal during 5 years following heart transplantation, and the relationship between steroid dosage at 1-year follow-up and complications during the next 2 years: results from the RESTCO study. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2631-4.

88. Baraldo M, Gregoraci G, Livi U. Steroid-free and steroid withdrawal protocols in heart transplantation: the review of literature. *Transpl Int.* 2014 Jun;27(6):515-29.

89. Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Franco R, Marzoa R, Grille Z, et al. Late steroid withdrawal after heart transplantation and incidence of acute rejection. *Transplant Proc.* 2007 Sep;39(7):2372-4.