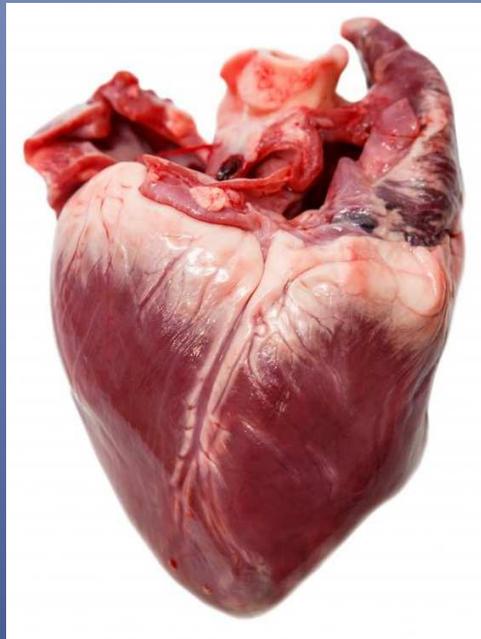


# PAUTAS DE INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE CARDÍACO A MEDIO Y LARGO PLAZO



## TESIS DOCTORAL

Marta Fernández Hernández

Dirigida por:

José Antonio Vázquez de Prada Tiffe

Francisco Jesús González Vilchez



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA

## **TESIS DOCTORAL**

# **PAUTAS DE INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE CARDÍACO A MEDIO Y LARGO PLAZO**

Tesis presentada por: Marta Fernández Hernández

Para optar al grado de Doctor por la  
Universidad de Cantabria

Dirigida por:

José Antonio Vázquez de Prada Tiffe

Francisco Jesús González Vilchez

Santander, Julio de 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 Valdecilla; **Don Francisco Jesús González Vilchez**, Doctor en Medicina por la Universidad de Cantabria y Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Valdecilla,

CERTIFICAN QUE,

EL trabajo de investigación titulado: “PAUTAS DE INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE CARDÍACO A MEDIO Y LARGO PLAZO”.

Presentado por Doña Marta Fernández Hernández para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Cantabria, ha sido realizado bajo nuestra dirección.

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

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

Fdo.  
José Antonio Vázquez de Prada Tiffe

Fdo.  
Francisco Jesús González Vilchez

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>1</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>2</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>3</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
1. HISTORIA DEL TRASPLANTE CARDÍACO: AVANCES DE LA INMUNOLOGÍA Y TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.....	7
2. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA INMUNOSUPRESIÓN.....	10
2.1. La triple terapia inmunosupresora.....	10
2.2. Principales fármacos inmunosupresores.....	11
3. VARIABILIDAD DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE CARDÍACO.....	13
4. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA INMUNOSUPRESIÓN.....	18
4.1. Evolución en fármacos, dosis y niveles.....	18
4.2. Evolución en las combinaciones de inmunosupresores.....	24
5. SITUACIÓN ACTUAL EN LA INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO.....	27
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
HIPÓTESIS.....	31
OBJETIVO PRIMARIO.....	31
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	31
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>33</b>
1. DISEÑO Y PACIENTES DEL ESTUDIO.....	35
2. FUENTE DE LOS DATOS.....	38
3. DATOS ANALIZADOS.....	39
3.1. Variables clínicas.....	39
3.2. Variables de la inmunosupresión.....	39
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	45

<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>47</b>
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA, VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS.....	49
2. FÁRMACOS INDIVIDUALES: .....	52
2.1. Análisis de la inmunosupresión por fármacos individuales en el Hospital Valdecilla (HUMV) .....	52
2.2. Análisis comparativo entre el Hospital Valdecilla (HUMV) y el Registro Nacional (RETC).....	54
3. FÁRMACOS INDIVIDUALES: .....	59
3.1. Análisis de la inmunosupresión por eras cronológicas en el Hospital Valdecilla (HUMV).....	59
3.2. Análisis comparativo entre el Hospital Valdecilla (HUMV) y el Registro Internacional (ISHLT): fármacos de mantenimiento al año del trasplante .....	64
3.3. Análisis comparativo entre el Hospital Valdecilla (HUMV) y el Registro Internacional (ISHLT) en la Era Reciente: fármacos individuales de mantenimiento .....	69
3.4. Análisis comparativo con otros registros internacionales: Organ Procurement and Transplantation Network / Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR) .....	72
4. REGÍMENES INMUNOSUPRESORES.....	75
4.1 Análisis de los regimenes inmunosupresores en el Hospital Valdecilla (HUMV).....	75
4.2. Análisis comparativo entre el Hospital Valdecilla (HUMV) y el Registro Internacional (ISHLT): regímenes de mantenimiento en la Era Reciente. ....	82
5. INMUNOSUPRESIÓN SIN CORTICOIDES: .....	85
5.1. Retirada de corticoides en el Hospital Valdecilla (HUMV) .....	85
5.2. Reintroducción de corticoides en el Hospital Valdecilla (HUMV) .....	86
5.3. Análisis comparativo de la retirada de corticoides entre el Hospital Valdecilla (HUMV) y otros Registros Nacionales (RETC, RESTCO) e Internacionales (ISHLT) .....	87
6. ANÁLISIS DE LA INTENSIDAD DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN EL HOSPITAL VALDECILLA (HUMV).....	89
6.1. Ciclosporina .....	89
6.2. Tacrolimus .....	91
6.3. Azatioprina .....	94
6.4. Micofenolato .....	96
6.5. Prednisona.....	98

<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>101</b>
1. POBLACIÓN A ESTUDIO .....	103
2. INMUNOSUPRESIÓN. FUENTES DE DATOS.....	107
2.1. Fármacos inmunosupresores individuales.....	109
2.2. Fármacos inmunosupresores individuales. análisis comparativo por eras cronológicas con el Registro de EEUU (OPTN/SRTR).....	110
2.3. Evolución cronológica de fármacos individuales. análisis comparativo con el Registro de la ISHLT a corto plazo .....	113
2.4. Fármacos individuales: análisis comparativo con el Registro de la ISHLT en la Era Reciente del Hospital Valdecilla (HUMV) .....	114
3. REGÍMENES INMUNOSUPRESORES.....	115
3.1. Regimenes en monoterapia .....	117
4. CORTICOTERAPIA .....	119
5. INTENSIDAD DE LA INMUNOSUPRESIÓN .....	122
6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	128
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>133</b>
<b>VII. ANEXO .....</b>	<b>137</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>141</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores, el Dr. José Antonio Vázquez de Prada Tiffe y al Dr. Francisco González Vílchez., por su paciencia (infinita), su maestría en la docencia, gran esfuerzo y constante apoyo.

A mi familia, por sufrir mis ausencias.

## **DEDICATORIA**

A mí Dani, por elegirme.

A mis hijos, Lucía y Alejandro, que traen la luz a mí día.

A mis padres, por educarme en valores como el esfuerzo y el sacrificio, sin los cuales nunca hubiese llegado a ser quién soy. Por su apoyo incondicional.

## ABREVIATURAS

AZA	Azatioprina.
CMV	Citomegalovirus
CSA	Ciclosporina A
d	Día
DE	Desviación estándar
DM ID	Diabetes Mellitus insulino dependiente
ECMO	Oxigenador de membrana extracorpóreo
EEUU	Estados Unidos de América
EPOC	Enfermedad pulmonar crónica
EVE	Everolimus.
h	Horas
H	Hospital
HUMV	Hospital Universitario Valdecilla.
ICN	Inhibidores de la calcineurina
IL-2	Interleucina 2
i-mTOR	Inhibidores de la mTor
IS	Inmunosupresores
ISP	Inhibidores de las señales de proliferación
ISHLT	International Society for Heart and Lung Trasplantation.
kg	Kilogramos
km	Kilometros
m	Mes o meses
mg	Miligramos
MMF	Micofenolato de Mofetilo
MP	Metilprednisona
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
N	Tamaño muestral
ng/mL	Nanogramos por mililitro
OPTN/SRTR	Organ Procurement and Transplantation Network/ Scientific Registry of Transplant Recipients of USA ( <a href="https://optn.transplant.hrsa.gov/">https://optn.transplant.hrsa.gov/</a> )
P	Valor de significación estadística
RESTCO	Spanish Registry to Evaluate the Safety of the Withdrawal of Corticosteroids)
RETC	Registro Español de Trasplante Cardíaco.
RVP	Resistencia vascular periférica
SD	Desviación estándar

Sem	Semana o semanas
SIR	Sirolimus
TAC	Tacrolimus
TXC	Trasplante cardíaco
vs	Versus

# I.INTRODUCCIÓN

## 1. HISTORIA DEL TRASPLANTE CARDÍACO: AVANCES DE LA INMUNOLOGÍA Y TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

Aunque el primer trasplante cardíaco en humanos se realizó en 1967, para que se alcanzara este importante hito en la historia de la medicina hicieron falta numerosos avances previos.

En un principio se empezó a trabajar en el campo de los trasplantes entre especies (xenotrasplante), pero los resultados fueron decepcionantes. Dentro de la misma especie (alotrasplante), los resultados tampoco fueron los deseados. Pronto se reconoció que el problema principal residía en la respuesta inmunológica del organismo, con el consiguiente proceso de rechazo del injerto.

A principios del siglo XX se desarrollan tres teorías en el campo de la inmunología que fueron los pilares básicos para el posterior desarrollo del trasplante de órganos. El Alemán Paul Erlich<sup>1</sup> describió los antígenos y los anticuerpos, el austríaco Lansteiner<sup>2</sup> definió los grupos sanguíneos y el factor Rh, y el ruso Elie Metchnikof<sup>1,3</sup>, padre de los probióticos, describió la fagocitosis.

Paralelamente a los avances en el campo de la inmunología, Alexis Carrel<sup>4</sup> desarrolló con éxito las técnicas de sutura de vasos sanguíneos a finales del siglo XIX y en 1905 llevó a cabo el primer trasplante de corazón en un perro.

Alrededor de 1960, en la Universidad de Stanford (Palo Alto, California) surgió un equipo, liderado por Norman Shumway<sup>4</sup>, que experimentó y desarrolló diversas técnicas en cirugía cardíaca como las soluciones de cardioplejia y técnicas de hipotermia y resucitación cardíaca, permitiendo con ello la reparación de defectos en

las válvulas cardíacas con circulación extracorpórea. En este contexto se desarrollaron también las técnicas quirúrgicas básicas del trasplante cardíaco. A mitad de los años 60, el equipo de Stanford ya había adquirido suficiente experiencia quirúrgica como para llevar a cabo con garantías el procedimiento de trasplante cardíaco. Sin embargo, eran perfectamente conscientes de que el principal obstáculo para aplicar clínicamente esta nueva técnica era el rechazo inmunológico del injerto. En esas fechas, tanto los fármacos inmunosupresores disponibles, como el conocimiento del proceso de rechazo, eran demasiado limitados como para poder manejar adecuadamente el problema.

Por aquellas fechas, el doctor Christiaan Barnard, un joven cirujano sudafricano, realizó una visita al equipo de Stanford, aprendiendo sus técnicas quirúrgicas. Poco después, a su regreso a Sudáfrica, el 3 de diciembre de 1967<sup>5</sup>, implantó el primer corazón de un donante de 25 años a Louis



Washkansky, que padecía una insuficiencia cardíaca terminal. Como terapia inmunosupresora se usó Azatioprina junto a Prednisona<sup>6,7</sup>. Aunque la técnica quirúrgica fue un éxito, el paciente falleció a los 18 días del trasplante.

Este primer trasplante cardíaco tuvo una gran notoriedad mediática, y muchos equipos quirúrgicos en todo el mundo se decidieron a realizar sus primeros trasplantes. Sin embargo, debido al pobre desarrollo de las técnicas de inmunosupresión en aquellas fechas, los resultados fueron muy deficientes. Los pacientes solían sobrevivir al procedimiento quirúrgico, pero fallecían precozmente

por rechazo o complicaciones relacionadas con la inmunosupresión. Por tales motivos, el interés por el trasplante cardíaco decayó rápidamente: de los 100 trasplantes realizados en todo el mundo en 1968 se bajó a tan sólo 18 trasplantes en 1970<sup>5</sup>.

Sin embargo, a lo largo de los siguientes 20 años se llevaron a cabo una serie de avances clave en el campo de la inmunosupresión, que culminaron en la aplicación clínica de la Ciclosporina, primer inmunosupresor potente y selectivo que posibilitó el relanzamiento del trasplante cardíaco. Se puede considerar que la historia moderna de la inmunosupresión comienza con la Ciclosporina, desarrollada por Jean Borel<sup>8,9</sup> y colaboradores a partir de 1970. Tras la fase inicial de desarrollo, a principio de los años 80 comienza a utilizarse clínicamente

la Ciclosporina, por parte del grupo de la Universidad de Stanford<sup>7</sup>, como inmunosupresor de base en el trasplante cardíaco, junto a la Prednisona y la Azatioprina. La introducción de la Ciclosporina en las



pautas de inmunosupresión derivó en una espectacular mejoría de la supervivencia de los pacientes: en el primer año post-trasplante se pasó de supervivencias de tan sólo un 20% a cifras superiores al 60%<sup>5</sup>.

A lo largo de los últimos 30 años, la inmunosupresión ha ido evolucionando y refinándose progresivamente, hasta el punto de que el rechazo agudo -inicialmente la causa principal de muerte tras el trasplante cardíaco- es actualmente una causa relativamente secundaria de la mortalidad post-trasplante.

## 2. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Los principios básicos de la inmunosupresión en el trasplante, pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. El nivel óptimo de inmunosupresión es aquel que, utilizando las mínimas dosis de combinaciones de fármacos inmunosupresores, es capaz de evitar episodios de rechazo del injerto y, a la vez, minimizar los efectos secundarios de estas drogas<sup>10,11</sup>.

2. Combinando diversos fármacos inmunosupresores con diferentes mecanismos de acción, se consigue un efecto sinérgico que permite minimizar el riesgo de rechazo y, simultáneamente, reducir los efectos adversos<sup>10,11</sup>.

3. El nivel de inmunosupresión se debe adecuar a la cronología del rechazo, teniendo en cuenta que el riesgo de rechazo del injerto es máximo durante los primeros meses post-trasplante, y disminuyendo progresivamente con el paso del tiempo, y resultando poco frecuente a partir del primer año<sup>12,13,14</sup>.

### 2.1. LA TRIPLE TERAPIA INMUNOSUPRESORA:

De acuerdo con la experiencia de cada grupo de trabajo y la evidencia clínica que aportan los diferentes ensayos sobre inmunosupresión<sup>15,16,17,18,19,20,21,22,23</sup>, se realiza la terapia inmunosupresora que se considera óptima para cada caso.

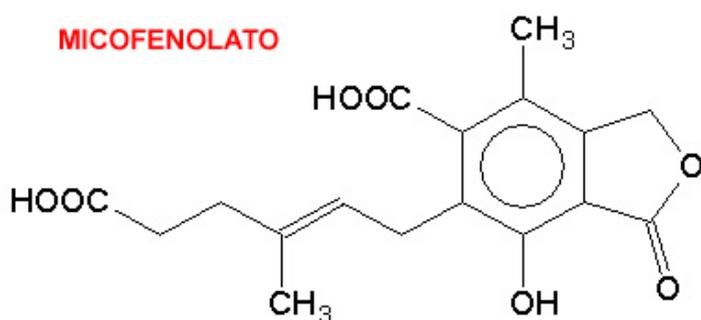
En la actualidad, la mayor parte de los centros utiliza protocolos de inmunosupresión basados en la triple terapia<sup>24,25,26,27</sup>, que clásicamente consiste en la combinación de un inhibidor de la calcineurina (ICN), un antimitótico, y corticoides.

## 2.2. PRINCIPALES FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

### INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA (ICN).

Existe un grupo de fármacos que inhiben la calcineurina intracelular<sup>28</sup>, bloqueando 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. En la actualidad, éste grupo farmacológico está constituido por 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>16,29,30</sup> y presenta un mejor perfil de seguridad<sup>17,22,23</sup> que la Ciclosporina. Por estos motivos, desde los años 90, el Tacrolimus se ha ido imponiendo progresivamente en los protocolos inmunosupresores de inicio<sup>10,11</sup> tras el trasplante cardíaco. Sin embargo, estos fármacos no están exentos de numerosos efectos secundarios, entre los que destaca la nefrotoxicidad, así como la hipertensión arterial. La Ciclosporina<sup>31, 32</sup> puede provocar además hipertricosis e hiperplasia gingival y el Tacrolimus diabetes<sup>31,32</sup>.

### ANTIMITÓTICOS



Los antimitóticos<sup>26,31</sup> interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos y deben su efecto inmunosupresor a la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y

B. A éste grupo terapéutico pertenecen la Azatioprina (AZA), el Micofenolato Mofetilo (MMF) y, el análogo de este último, el Ácido Micofenólico.

El Micofenolato Mofetilo resulta ser más efectivo en la reducción del número de episodios de rechazo<sup>15,16</sup> y de la mortalidad global<sup>16</sup>. Además, el Micofenolato Mofetilo tiene un efecto más selectivo, por lo que presenta menor incidencia de infecciones oportunistas y citopenias que la Azatioprina<sup>21</sup>. Por estos motivos, el Micofenolato Mofetilo se ha ido imponiendo a partir de los años 90 en los protocolos de inmunosupresión, como alternativa mejorada de la Azatioprina y, actualmente, es sin duda el antimetabólico más empleado<sup>10,11</sup>.

### **INHIBIDORES DE LA SEÑAL DE PROLIFERACIÓN CELULAR (MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN, i-mTOR)**

Se trata de la última evolución en fármacos inmunosupresores aplicados en clínica. Su efecto inmunosupresor se basa en la inhibición de la proteína citoplasmática m-TOR, que está involucrada en la transducción de señales desde el receptor de IL-2 al núcleo celular<sup>33</sup>. Esto resulta, a nivel inmunitario, en la inhibición de la proliferación de linfocitos T y B mediada por interleucinas. A este grupo farmacológico pertenecen el Everolimus (EVE) y el Sirolimus (SIR). Sus principales ventajas con respecto a los inhibidores de la calcineurina son la ausencia de nefrotoxicidad intrínseca<sup>34</sup>, y su efecto antiproliferativo en la enfermedad vascular del injerto<sup>19</sup> y las neoplasias<sup>35,36,37</sup>. Sin embargo, también presentan una alta incidencia de efectos secundarios propios<sup>31</sup> y la necesidad de interrupciones del tratamiento es relativamente elevada<sup>35,38,39</sup>.

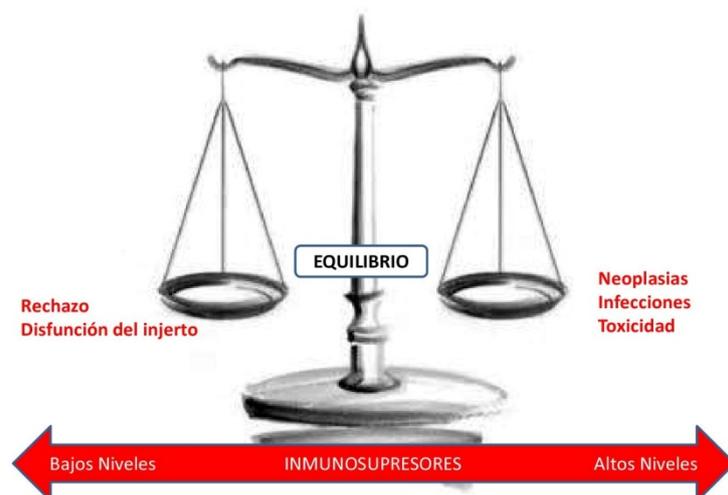
### **CORTICOIDES**

Estos fármacos son potentes antiinflamatorios no específicos, que actúan interfiriendo la respuesta inmune a múltiples niveles<sup>40</sup>. Son fármacos bien conocidos y de probada eficacia en el campo de la inmunosupresión, formando parte de todas las

fases de la inmunosupresión (inducción, mantenimiento y tratamiento del rechazo)<sup>12</sup>. Los más utilizados son la Prednisona y la Metilprednisolona. Aunque son altamente eficaces en la prevención y tratamiento del rechazo, presentan una elevada incidencia de efectos secundarios y morbilidad, que se relacionan con la dosis y el tiempo de tratamiento<sup>31,41,42</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>24,43,44</sup>, los protocolos de reducción de dosis o retirada son cada vez más seguidos<sup>24,43,44</sup> con el objetivo de evitar los efectos secundarios.

### 3. VARIABILIDAD DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE CARDÍACO

La necesidad de inhibir la respuesta inmune contra el injerto se mantiene durante toda la vida del receptor del trasplante cardíaco. El concepto de la “inmunosupresión perfecta”<sup>10,45,46</sup> sería obtener un equilibrio entre la prevención efectiva del rechazo y la minimización de los efectos secundarios provocados por los inmunosupresores: cáncer, infecciones, nefrotoxicidad y/o alteraciones metabólicas (Figura 1).

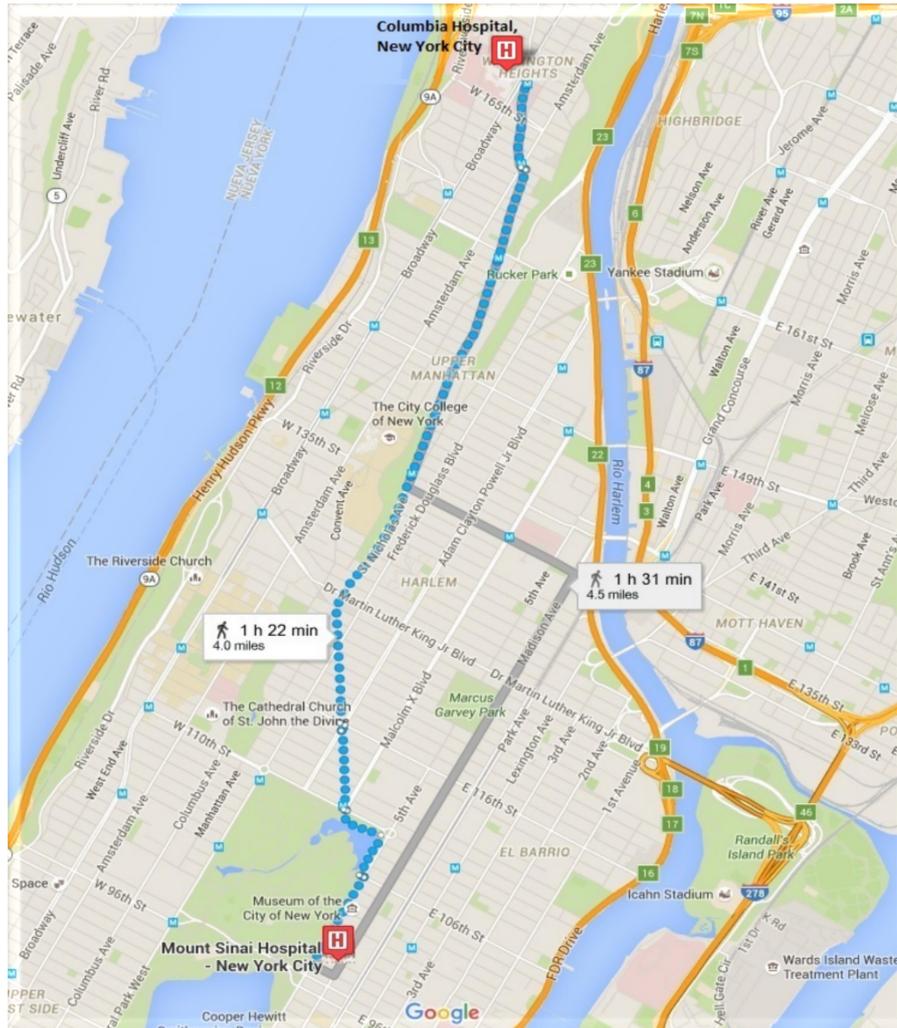


**Figura 1.** Equilibrio entre efectos deseados y no deseados de los fármacos inmunosupresores.<sup>10,46</sup> (Modificado de Patel J, Kobashigawa J A, 2008<sup>47</sup>)

Sin embargo, tras más de 40 años de experiencia clínica a gran escala en el campo del trasplante cardíaco, todavía no se sabe de forma precisa donde se encuentra tal punto de equilibrio.

A lo largo de la historia del trasplante cardíaco se han utilizado diversas pautas y combinaciones de fármacos inmunosupresores, evolucionando progresivamente como consecuencia de los estudios realizados en este campo y de la aparición de nuevos fármacos. Sin embargo, en la actualidad existe todavía una notable falta de consenso tanto en la combinación de inmunosupresores a emplear, como en las dosis e intensidad (niveles plasmáticos) de estos inmunosupresores. Al revisar la literatura publicada al respecto, llama la atención la gran heterogeneidad que existe en los protocolos de trasplante cardíaco, siendo la información que aportan muy variable y poco sistematizada. Además, en muchos casos, los estudios presentan limitaciones importantes (potencia estadística insuficiente, limitaciones en el diseño, etc.) que impiden extraer conclusiones definitivas.

La comparación de dos centros médicos, situados en una misma ciudad, y con programas de Trasplante Cardíaco, puede servir de ejemplo para ilustrar la gran variabilidad de criterios en la inmunoterapia que existe en el trasplante cardíaco. Así, el Mount Sinai Hospital y el Hospital de la Universidad de Columbia, dos centros de gran prestigio ubicados en Manhattan, Nueva York ([Figura 2](#)) y separados por tan sólo 6 kilómetros de distancia, siguen pautas y protocolos de inmunosupresión notoriamente diferentes.



**Figura 2.** Distancia (en millas) entre el Hospital de Mount Sinai y el Hospital de Columbia, ambos en el centro de Manhattan en Nueva York (EEUU).

Como se desprende de la [Tabla 1](#), tanto la inmunoterapia de inicio como la de mantenimiento difieren claramente en ambos centros, en cuanto a dosis, niveles objetivo de los distintos fármacos y en el periodo óptimo para la retirada de corticoides. Sin embargo, la diferencia más notable estriba en que el Hospital Mount Sinai es conocido por perseguir la monoterapia con Tacrolimus de forma precoz (2-3 meses) en todos sus casos, práctica que sin embargo no se lleva a cabo en ningún caso en el Hospital de la Universidad de Columbia.

**Tabla 1.** Combinación de inmunosupresores, dosis y niveles objetivo usados en H. Mount Sinai y H. Columbia de Nueva York.

CENTRO	REGIMEN MANTENIMIENTO	CSA ng/mL	TAC ng/mL	MMF	Prednisona
<b>HOSPITAL COLUMBIA 2015</b> <sup>48</sup>	CSA+MMF vs	-1-3m: 250-350	-1-3m: 10-15	1,5 mg/12h	-<24h: MP 125mg/8h ->24h: según biopsia endocárdica: 50mg/12h → 10-15 mg/24 h→ 2,5-5 mg/24h→ STOP
		-3-6m: 200-300	->3m: 5-10		
	TAC+MMF	->6m: 100-200			
<b>HOSPITAL MOUNT SINAI 2011</b> <sup>49</sup>	TAC+MMF vs TAC	-	8-10	1-2 g/d	<1d: MP 125mg/8h ->1d-8 sem: 0,6mg/kg/d -8 sem: stop

Otro aspecto importante, en la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante cardíaco, es la intensidad y su evolución a lo largo del seguimiento post-trasplante. En diversos estudios consultados se puede apreciar rangos muy distintos en los niveles de inmunosupresores, según el periodo postrasplante<sup>15-23,46,48,49</sup>, debido a que las pautas y niveles de inmunosupresión ideales no se conocen realmente, y a que es muy difícil lograr el equilibrio perfecto entre la inmunosupresión que evite el rechazo del injerto y la aparición de efectos adversos que condicionen la calidad de vida del paciente y su supervivencia a largo plazo (Figura 1).

El conocimiento de la historia natural del proceso de rechazo, que como es sabido es mucho más intenso y agresivo en los primeros meses post-trasplante, hace pensar que las dosis y niveles de los fármacos inmunosupresores se deberían de ir disminuyendo a medida que pasa el tiempo, aunque siempre contando con la correcta evolución del paciente<sup>12-14</sup>. Sin embargo, este proceso de disminución progresiva del nivel de inmunosupresión, se lleva a cabo de forma completamente empírica y basándose en criterios básicamente subjetivos.

En la literatura médica actual sobre inmunosupresión en trasplante cardíaco, es relativamente difícil encontrar estudios (especialmente de tipo aleatorizado) que aporten información a partir del primer año post-trasplante, siendo casi imposible encontrar datos precisos sobre dosis de los inmunosupresores, y rangos de niveles farmacológicos en los pacientes, una vez pasados dos o más años del trasplante. A través de algunos estudios observacionales unicéntricos<sup>50,51</sup> se puede obtener datos parciales al respecto, que no hacen sino confirmar la falta de criterios uniformes y la gran variabilidad existente en este campo.

Para suplir esta falta de información, se cuenta con la información disponible en los Registros de Trasplante Cardíaco. Actualmente se dispone de dos grandes registros, que son una de las fuentes principales para extraer datos globales sobre la inmunosupresión post-trasplante.

El Registro Internacional (REGISTRY OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION, ISHLT) es el más amplio e incluye datos de más de 120.000 trasplantes cardíaco en 418 hospitales de todo el Mundo<sup>43</sup>. Este Registro es muy amplio, pero adolece de falta de precisión en algunos aspectos (incluyendo datos detallados sobre inmunosupresión) y, además está sometido a un importante sesgo de selección, puesto que se trata de un Registro voluntario y al que lógicamente tienden a reportar los centros con mejores resultados.

El otro Registro importante en el campo del trasplante cardíaco es el REGISTRO ESPAÑOL DE TRASPLANTE CARDÍACO (RETC). Este Registro, realizado con datos desde los inicios del trasplante cardíaco en nuestro País en 1984, incluye casi 7.300 trasplantes realizados en los 17 centros españoles con Programa de Trasplante

Cardíaco<sup>44</sup>. Aunque los datos son numéricamente muy inferiores a los del Registro de la ISHLT se da la circunstancia de que, en la práctica, todos los centros españoles envían sus datos al RETC. Por tanto, estos datos son mucho más fiables al no existir sesgo de selección.

Sin embargo, una limitación común a ambos Registros es la falta de datos completos sobre la inmunosupresión. Aunque ambos Registros aportan información genérica sobre el tipo y las pautas de inmunosupresión, no se puede conocer con precisión dosis, niveles o estrategias evolutivas. En cualquier caso, la información derivada de estos Registros también sugiere una marcada variabilidad en los esquemas de inmunosupresión entre unos y otros centros.

## 4. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA INMUNOSUPRESIÓN

A la variabilidad en las pautas de inmunosupresión tras el trasplante cardíaco entre unos y otros centros, se suma la constante evolución y refinamiento de las pautas de inmunosupresión a medida que se va obteniendo nueva información y experiencia, y también a medida que se van desarrollando e incorporando a la clínica nuevos fármacos inmunosupresores. A continuación se exponen los cambios cronológicos que ha experimentado la inmunosupresión en el trasplante cardíaco.

### 4.1. EVOLUCIÓN EN FÁRMACOS, DOSIS Y NIVELES

#### **INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA**

Como se ha expuesto anteriormente, este grupo de fármacos son el pilar de la inmunosupresión en el trasplante cardíaco. Sobre este grupo farmacológico se apoya

el resto de inmunosupresores, siendo el grupo que está presente en prácticamente todos los regímenes de inicio y mantenimiento, y sólo se suelen eliminar del tratamiento si desarrollan efectos secundarios que comprometen la vida de los pacientes. El primer Inhibidor de la Calcineurina utilizado fue la Ciclosporina, introducido en clínica a principios de los 80 y aprobado por la FDA en 1983<sup>8</sup>.

En los años 90 se desarrolla un nuevo Inhibidor de la Calcineurina, el Tacrolimus, que presenta ciertas ventajas sobre la Ciclosporina, y que fue aprobado por la FDA para su uso clínico en 1994<sup>52</sup> (aunque no se aprueba para su uso en trasplante cardíaco hasta 2006<sup>53</sup>). Desde un principio, el Tacrolimus se ha ido imponiendo como el Inhibidor de la Calcineurina de elección<sup>10,11</sup>, en detrimento de la Ciclosporina. Esta evolución se aprecia tanto en el Registro Español de Trasplante Cardíaco (RETC)<sup>44</sup> como en el Registro de la International Society for Lung and Heart Transplantation (ISHLT)<sup>25,43</sup>. Sin embargo, los porcentajes de utilización de estos fármacos no son homogéneos entre los diferentes programas de trasplante.

## **CICLOSPORINA**

En las distintas guías y estudios<sup>22,46,48,54,55,56,57,58,59,60,61</sup> consultados, la Ciclosporina se utiliza a una dosis inicial que se encuentra dentro del rango de 3-8 mg/kg/24h y los niveles séricos aconsejados varían en función del tiempo post-trasplante y están comprendidos en el rango entre 200-350 ng/mL en el primer mes pos-trasplante, 200-300 ng/ml del segundo al tercer mes y 100-250 ng/mL a partir del tercer mes. De estos datos, se desprende que la variabilidad para la dosis inicial de hasta el 50%, y del 20-50% en los niveles del fármaco (dependiendo del mes post-trasplante).

## TACROLIMUS

En las distintas guías y estudios<sup>46,48,50,53-61</sup> consultados, el Tacrolimus se utiliza a una dosis inicial que se encuentra dentro del rango de 0,025-0,15 mg/kg/24h, y los niveles aconsejados, que varían en función del tiempo post-trasplante, están comprendidos en el rango entre 9-20 ng/mL en el primer mes pos-trasplante y 8-15 ng/mL del tercer al sexto mes. Para el Tacrolimus se puede encontrar en los estudios una variabilidad de hasta el 60 % en la dosis inicial y del 30-50% en los niveles óptimos del fármaco en sangre, según el periodo post-trasplante en el que se encuentre el paciente. Tampoco hay consenso respecto a los niveles óptimos de Tacrolimus cuando se asocia a un Inhibidor de la mTOR.

## **ANTIMITÓTICOS (AZATIOPRINA, MICOFENOLATO MOFETIL Y ÁCIDO MICOFENÓLICO).**

Históricamente también se observa la transición, desde el uso generalizado de la Azatioprina como único agente antimitótico disponible en las eras iniciales del trasplante<sup>9,10</sup>, hacia el uso del Micofenolato Mofetilo desde su aprobación por la FDA en 1995<sup>4</sup>. Así, en 1994 según la ISHLT<sup>25</sup> la Azatioprina se administraba al 78% de los casos y en 2014 a tan sólo un 4%. En España, según el Registro Español<sup>24</sup> ocurre algo similar: en 1984 se administraba al 100% de los casos y en 2013 tan sólo al 3%. Esta disminución de la Azatioprina en los tratamientos, hasta casi su desaparición, se correlaciona lógicamente con el correspondiente aumento en el uso del Micofenolato. El Registro de la ISHLT<sup>25</sup> en 1998 revela una utilización en el 47,3% de los casos, con evolución ascendente, alcanzando el 90% en el 2013. El Micofenolato Mofetilo apareció en España en 1990, administrándose en ese año al 3% de los casos

trasplantados y siguiendo esta cifra un vertiginoso ascenso, hasta administrarse a un 97% de los casos en 2013<sup>24</sup>.

En cuanto a la variabilidad en las dosis de Azatioprina recomendadas por los distintos grupos, esta llega hasta el 60% de la dosis según los estudios consultados<sup>46,55,59,61</sup>. Aunque teóricamente se podría monitorizar la actividad de la Azatioprina a través de los niveles sanguíneos de 6-tioguanina y 6-metilmercaptipurina, en la práctica estos niveles no se monitorizan rutinariamente.

Con respecto al Micofenolato Mofetilo, la dosis inicial utilizada en clínica varía hasta en un 40% entre los diversos estudios consultados<sup>46,54-61</sup>. Los niveles en sangre de este fármaco recomendados son también muy variables (entre 2,5 - 4,5 ng/ml). En cualquier caso, la monitorización de los niveles de éste fármaco no se realiza de manera habitual<sup>14</sup>.

## **INHIBIDORES DE LAS SEÑALES DE PROLIFERACIÓN (i-mTOR): SIROLIMUS Y EVEROLIMUS**

En cuanto a los Inhibidores de la mTOR (Sirolimus y Everolimus)<sup>46,54,55,57,59</sup>, se puede apreciar una menor variabilidad en la dosis inicial y en los niveles séricos por parte de los diferentes grupos, en parte gracias a que no se escala en gran medida la dosis en función del tiempo post-trasplante. Para el Sirolimus la variabilidad media entre centros para la dosis de inicio es de un 40%, y del 55% para los niveles objetivo.

El Sirolimus apareció en España en 1999<sup>4</sup>, y su utilización ha sido muy variable: 3,6% de los casos en 1999, con un pico del 13% en 2008, hasta su completo reemplazo por el Everolimus.

El Registro Internacional de la ISHLT<sup>23</sup> no diferencia entre Sirolimus y Everolimus en los datos que aporta y se refiere sólo a Inhibidor de la mTOR en general. Así, en el momento de su introducción en 1998, los Inhibidores de la mTOR se utilizaban en tan sólo el 1% de los casos y en el año 2013 su tasa de utilización rondaba el 14%, con un pico máximo de utilización en 2005, en el que se administraba al 16% de los trasplantados.

Con respecto a la variabilidad en las dosis de Everolimus, utilizadas por los diferentes grupos, esta oscila en un rango entre el 20% y el 45% .

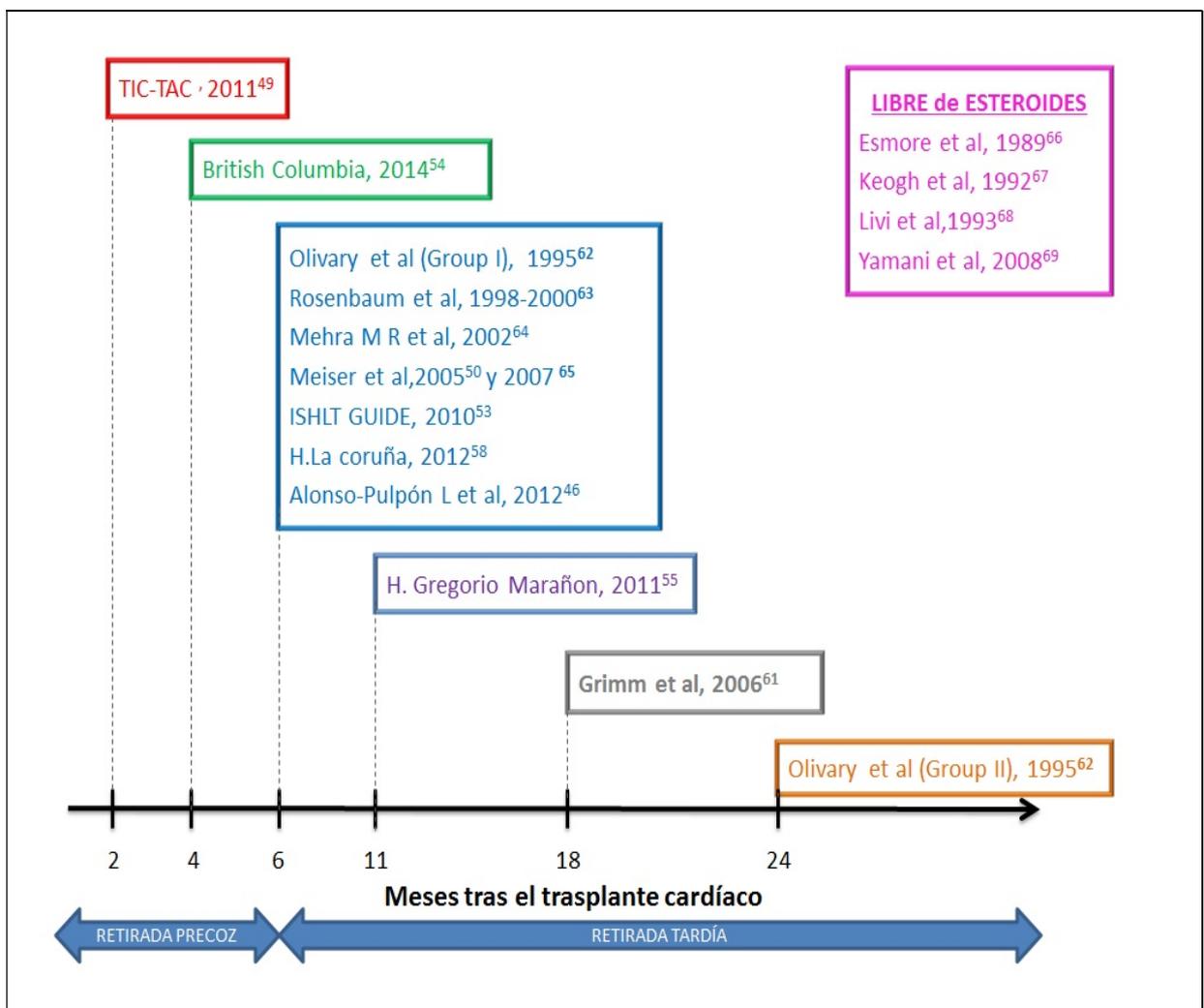
El Everolimus comenzó a utilizarse en España en 2004<sup>24</sup> y en el 1,6% de los casos, con un pico en 2005 (utilización de un 12,8%), aunque su uso ha decaído desde entonces y en 2013 sólo se administraba al 1,1% de los casos.

## **CORTICOIDES**

La Prednisona se utiliza en la inmunosupresión de mantenimiento por vía oral, y la Metilprednisolona por vía endovenosa y altas dosis, para la reversión de los episodios de rechazo agudo<sup>10</sup>. Aunque los corticoides siempre forman parte de la triple terapia inmunosupresora inicial tras un trasplante cardíaco, los protocolos de reducción de dosis o retirada se llevan a cabo cada vez con más frecuencia, con el fin de reducir el impacto de sus efectos secundarios<sup>22,41,42,46</sup>.

En el último informe disponible del RETC (2015)<sup>44</sup>, al 98,4% de los casos trasplantados se le trataba con corticoides al inicio de la inmunosupresión, reduciéndose esta cifra al 61,6% al final del seguimiento (una media de 7 años después del trasplante).

Quizás en el campo de la retirada de corticoides en los tratamientos sea aquel en el que se encuentra una mayor variabilidad entre centros. Aunque existe una abundante literatura confirmando que la retirada de corticoides (incluso de forma precoz) en casos correspondientes a pacientes estables es una práctica segura y recomendable, este mensaje no parece llegar de una manera clara a los grupos de trasplante. (Figura 3).



**Figura 3.** Ejemplos de estrategias en la terapia corticoidea tras el trasplante cardíaco en la literatura.

Por un lado, hay muchos centros que no se plantean la retirada de corticoides y prefieren simplemente reducir la dosis a largo plazo. Por otra parte, en aquellos grupos

fármacos), reduciendo de esta forma la toxicidad de un único fármaco a dosis más elevadas, sin que con ello aumente la incidencia del rechazo<sup>46,47</sup>.

En el momento actual no hay ninguna pauta inmunosupresora concreta que sirva de referencia. Por otra parte, en todos los centros coexisten casos de pacientes trasplantados de larga evolución manejados con pautas de inmunosupresión relativamente anticuadas, pero que se han probado eficaces en esos pacientes concretos, junto con pacientes trasplantados más recientemente a los que se aplican pautas más modernas.

En el campo del trasplante cardíaco hay relativamente pocas Guías o recomendaciones de práctica clínica. Actualmente, solamente se cuenta con la Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco (año 2007)<sup>14</sup> y las Guías para el cuidado de los trasplantados cardíacos de la Sociedad Internacional (ISHLT) del año 2010<sup>54</sup>.

En líneas generales las recomendaciones, en cuanto a combinaciones inmunosupresoras son, las siguientes:

1. Utilización de **triple terapia inmunosupresora**<sup>11,14,46,54</sup>, combinando un inhibidor de la calcineurina con un antimitótico y corticoides en las primeras fases del trasplante cardíaco. El Inhibidor de la Calcineurina recomendado es el Tacrolimus y como Antimitótico el Micofenolato por lo que, en la actualidad, virtualmente todas las combinaciones de triple terapia de inicio corresponden a Tacrolimus, Micofenolato y corticoides (con la única excepción de casos seleccionados para el uso de inhibidores de la mTOR, como se expondrá más adelante).

2. A partir del primer año post-trasplante, en pacientes estables, se recomienda pautas de **reducción de la inmunosupresión**<sup>11,14,46,54</sup>, con reducción progresiva de las dosis de Inhibidores de la Calcineurina y Antimitóticos, la minimización o, idealmente, retirada completa de los corticoides. Sin embargo, se reconoce una gran variabilidad en cuanto a los protocolos de minimización o de suspensión total de los corticoides (protocolos de biterapia), sin acuerdo en el momento óptimo para comenzar la pauta de dosis descendente ni la cantidad de esta. Aunque hay acuerdo en que los corticoides se han de retirar de la manera más precoz posible (y de hecho la mayoría de los estudios recomiendan iniciar esta retirada entre los 6-12 meses post-trasplante), en la práctica, muchos grupos muestran bastantes reticencias a la hora de aplicarlo. En España, sobre el papel, también se mantiene esta actitud, pero los resultados de los diferentes estudios revelan la persistencia de estos fármacos pasados los 12 meses post-trasplante, con elevado índice de reintroducción en aquellos casos en los que se suspende (al contrario que en estudios de otros centros no españoles). A pesar de las ventajas de una inmunosupresión libre de esteroides, por protocolo o ante complicaciones asociadas, permanece constante el porcentaje de casos tratados con corticoides: 75% durante el primer año y 60% al quinto año post-trasplante<sup>46</sup>.

3. Actualmente se recomienda también la Introducción de nuevos grupos farmacológicos (Inhibidores m-TOR) en casos muy seleccionados (fundamentalmente para prevenir o revertir la disfunción renal, y también en caso de enfermedad vascular del injerto o neoplasias). Se han planteado diversas pautas, frecuentemente **de sustitución de un Inhibidor de la Calcineurina**<sup>11,14,46,54</sup>, que se recomienda sea lo más

precoz posible. También se recomienda esta alternativa en casos de pacientes con intolerancia a las pautas habituales por efectos secundarios graves.

## 5. SITUACIÓN ACTUAL EN LA INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO

A la vista de la gran heterogeneidad de las pautas y combinaciones de fármacos inmunosupresores expuesta, resulta interesante que los centros de trasplante analicen y evalúen sus políticas de inmunosupresión, y las comparen en referencia a las de otros centros, con el fin de uniformizar y adecuar pautas y criterios.

El Programa de Trasplante Cardíaco del Hospital Universitario Valdecilla es uno de los pioneros en España (comenzó en 1984), por lo que cuenta con más de 30 años de experiencia y, hasta el momento, se han realizado más de 600 procedimientos de trasplante cardíaco.

Sin embargo, y como ocurre en muchos otros centros, en el Hospital Valdecilla la aproximación a la inmunosupresión ha sido bastante empírica, en base a la experiencia propia, los conocimientos adquiridos por los equipos a través de visitas y estancias en otros centros de trasplante, y los datos generales de la literatura médica. Aunque existen protocolos teóricos de actuación, en la práctica, no se ha consensuado un protocolo institucional que dictamine el rango objetivo de la intensidad inmunosupresora, ni las combinaciones de inmunosupresores a elegir en la inmunoterapia de mantenimiento de los trasplantados cardíacos. Por otra parte, como ya se ha expuesto, las pautas de inmunosupresión y los fármacos utilizados están sujetos a continua evolución. Además, y como es lógico, se individualiza cada

tratamiento dependiendo de las características de cada paciente y de su situación clínica.

Todos estos factores contribuyen también a la variabilidad de la inmunosupresión dentro del Hospital Valdecilla siendo que, en la práctica, no se conoce con suficiente precisión el nivel de intensidad global de la inmunosupresión. Por todos los motivos expuestos, se ha planteado la conveniencia de analizar y sistematizar las pautas de inmunosupresión en el Hospital Valdecilla y ponerlas en referencia con los demás Programas de Trasplante Cardíaco.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## HIPÓTESIS

Las pautas de inmunosupresión de mantenimiento tras el trasplante cardíaco presentan gran variabilidad entre centros con programas de trasplante cardíaco y, además, han evolucionado cronológicamente de forma marcada a lo largo de la historia del procedimiento.

Dicha heterogeneidad en las pautas inmunosupresoras, y su evolución histórica, no han sido formalmente estudiadas en profundidad.

## OBJETIVO PRIMARIO

Describir y analizar, de forma sistematizada, las estrategias inmunosupresoras llevadas a cabo en el Programa de Trasplante Cardíaco del Hospital Universitario Valdecilla en Santander (Cantabria), incluyendo las diferentes pautas y combinaciones de fármacos inmunosupresores, su intensidad y los eventuales cambios cronológicos evolutivos incorporados desde el inicio del programa, el 17 de diciembre de 1984, hasta el 31 de octubre de 2013.

## OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1)** Revisar la evidencia disponible en la literatura para describir y analizar, sistematizadamente, las diferentes estrategias inmunosupresoras llevadas a cabo por los distintos centros de trasplante cardíaco, tanto a nivel nacional como internacional.

- 2) Evaluar las diferentes pautas y combinaciones de fármacos inmunosupresores, su intensidad y los cambios cronológicos evolutivos, tanto a nivel nacional como a nivel internacional.
  
- 3) Verificar posibles diferencias y realizar un análisis comparativo con otros programas de Trasplante Cardíaco, así como con los Registros Nacionales e Internacionales, en relación con el Hospital Valdecilla

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

## 1. DISEÑO Y PACIENTES DEL ESTUDIO

El presente estudio unicéntrico es un análisis observacional y retrospectivo con seguimiento de una cohorte de pacientes trasplantados en el Hospital Valdecilla (HUMV). El programa de trasplante cardíaco del Hospital Valdecilla se inició en 1984 y, desde entonces, se ha formalizado un esquema de seguimiento de los pacientes diseñado prospectivamente y que incluye el número y el momento de las visitas de seguimiento tras el trasplante, los procedimientos realizados, sus resultados y los datos básicos, de necesaria cumplimentación en una hoja específicamente diseñada para este fin (ver apartado VII. Anexo: Hoja de seguimiento de la Consulta de Trasplante). Este esquema ha permanecido básicamente inalterado desde el inicio, con escasas modificaciones de las variables recogidas a lo largo del mismo.

Los criterios de inclusión en este estudio son:

1. Trasplante cardíaco realizado en el Hospital Universitario Valdecilla.
2. Edad mayor o igual de 18 años.
3. Trasplante realizado entre el 17 de diciembre de 1984 y el 31 de Octubre de 2013.
4. Supervivencia post-trasplante de al menos 1 año.

Los criterios de exclusión en este estudio son:

1. Trasplante realizado en otro centro, aunque el seguimiento se realizara en el Hospital Valdecilla.
2. Trasplante realizado en el Hospital Valdecilla pero con seguimiento en otro centro hospitalario.

que se plantean la retirada, los criterios son muy dispares. Las recomendaciones de las diferentes guías<sup>14,54</sup>, para la retirada de corticoides, varían desde promover una retirada bastante precoz (4-6 meses) hasta retiradas mucho más tardías (12-18 meses). También hay una gran diversidad en los protocolos específicos de retirada (dosis de inicio, intensidad y duración del proceso de retirada) (Tabla 2)

**Tabla 2.** Pautas de corticoides de diferentes programas de trasplante cardíaco.

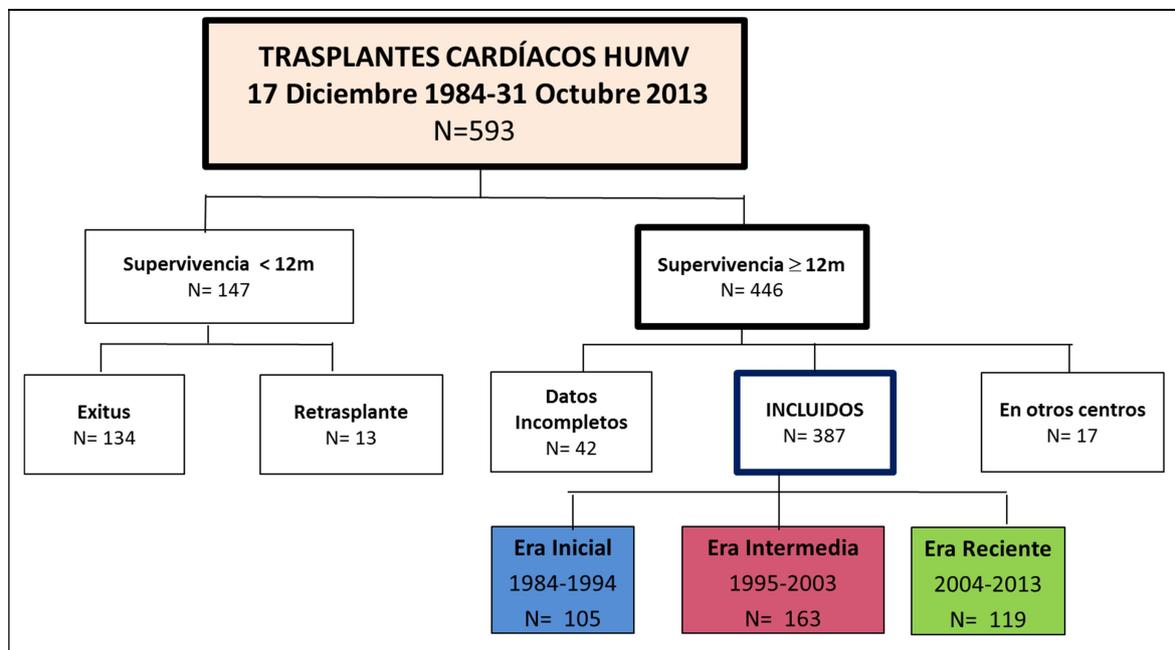
Mes Post-TxC	<24h	>24h	1m	2m	3m	4m	6m	7m	11m	18 m
<b>Stanford University 1989<sup>7</sup></b>	MP 500 mg + 125 mg/8h	0,6 mg/kg/d		0,2 mg/kg/d						
<b>Meiser 2005<sup>50</sup></b>	MP 125 mg/8h	1 mg/kg/d				0,1 mg/kg/d	<b>STOP</b>			
<b>Grimm 2006<sup>61</sup></b>	MP 125 mg/8h	0,3 mg/kg/d	0,1 mg/kg/2 4h							<b>STOP</b>
<b>Martin S Tl. 2011<sup>48</sup></b>	MP 125 mg/8h	Según biopsia endocárdica: 50mg/12h, disminuir 10mg/24h hasta alcanzar dosis de 15mg/12h, reducir 5mg/24h hasta alcanzar 2,5-5mg/24h y suspender								
<b>Baran. 2011<sup>49</sup></b>	MP 125 mg/8h	0,6 mg/kg/d				<b>STOP</b>				
<b>H. Gregorio Marañón 2011<sup>56</sup></b>	MP 125 mg/8h		1 mg/kg/d	10 mg/d			5 mg/kg/d			<b>STOP</b>
<b>Alonso-Pulpón 2012<sup>46</sup></b>	MP 5-7 mg/kg/8h		0,1 mg/kg/d		0,2 mg/kg/d		0,1 mg/kg/d			<b>STOP</b>

## 4.2. EVOLUCIÓN EN LAS COMBINACIONES DE INMUNOSUPRESORES

Las pautas de inmunosupresión de mantenimiento se basan en el empleo de diversas combinaciones de fármacos inmunosupresores. Se define cómo régimen de inmunosupresión de mantenimiento a corto plazo a aquél que está en vigor al año post-trasplante y a medio plazo a aquél que se encuentra en vigor a los cinco años post-trasplante. La combinación de múltiples agentes, con diferentes mecanismos de acción, permite reducir las dosis individual de cada agente (debido al sinergismo entre

3. Datos de seguimiento incompletos en relación a las características de la inmunosupresión durante el seguimiento, o pérdida de seguimiento post-trasplante.

El primer trasplante cardíaco en el Hospital Valdecilla se realizó el 17 de diciembre de 1984. Hasta el 31 de octubre de 2013 (período objeto de este estudio) se han realizado 593 trasplantes. En la [figura 4](#) se detalla el proceso de selección de los pacientes objeto del presente estudio. La muestra final está constituida por 387 casos.



**Figura 4.** Población del estudio. **Datos incompletos:** No suficiente información sobre la Inmunosupresión tras el Trasplante cardíaco. **En otros centros:** pacientes trasplantados en otros centros o con seguimiento en otros centros.

Con el fin de posibilitar el análisis de los cambios evolutivos en la inmunosupresión, la muestra global se agrupó en tres períodos cronológicos consecutivos de aproximadamente 10 años de duración cada uno. Estos períodos de tiempo se denominaron “Eras” y se definen atendiendo a la fecha de realización del trasplante.

Las Eras definidas son las siguientes:

- **Era Inicial:** trasplante realizado entre el 17 de diciembre de 1984 y 31 de diciembre de 1994. El tamaño muestral es de 105 casos correspondientes a pacientes trasplantados.
- **Era Intermedia:** trasplante realizado entre el 1 de enero de 1995 y 31 de diciembre de 2003. El tamaño muestral es de 163 casos correspondientes a pacientes trasplantados.
- **Era Reciente:** trasplante realizado entre el 1 de Enero de 2004 y 31 de Octubre de 2013. El tamaño muestral es de 119 casos correspondientes a pacientes trasplantados.

*Siguiendo la metodología del Registro Español de Trasplante Cardíaco<sup>44</sup>, el sujeto unitario de análisis es el procedimiento, no el paciente. Si un paciente fuese sometido a retrasplante, cada uno de los procedimientos realizados en el mismo paciente es considerado como un caso independiente. De esta manera, debido a que el retrasplante se produce en general años después del primer procedimiento, el análisis por períodos resulta más homogéneo y representativo de las tendencias temporales en la inmunosupresión.*

*Es decir, en el presente estudio, se denomina "caso" a cada procedimiento.*

## 2. FUENTE DE LOS DATOS

Como se ha especificado en el apartado anterior, el Programa de Trasplante Cardíaco del Hospital Valdecilla cuenta, desde el principio de su actividad, con un sistema de recogida de datos específico que incluye información detallada sobre la inmunosupresión (tipo de inmunosupresor, dosis y niveles del mismo, para cada visita realizada) en la que se ha introducido los datos de forma prospectiva. La recogida de datos necesarios para este estudio se ha realizado mediante la revisión de la referida base de datos de seguimiento de los pacientes trasplantados.

Adicionalmente, las características clínicas más relevantes del receptor, del donante y del procedimiento quirúrgico, se han recogido de la base de datos del Registro Español de Trasplante Cardíaco, que contiene actualizados todos los casos realizados en España, desde el primero que se realizó en abril de 1984, incluidos los procedentes del Hospital Valdecilla.

Por último, la historia clínica hospitalaria, incluido su formato digital, disponible parcial o totalmente desde 2006, se ha utilizado para confirmar datos fuera de rango o inconsistencias en los mismos

En éste estudio, el seguimiento de la inmunosupresión post-trasplante, se hace referencia a tres espacios temporales:

- **CORTO PLAZO:** datos del seguimiento pertenecientes al primer año post-trasplante.
- **MEDIO PLAZO:** datos del seguimiento referentes al tercer y quinto año post-trasplante.
- **LARGO PLAZO o TARDÍO:** datos del seguimiento referentes al décimo año post-trasplante.

Las variables analizadas, referidas a los fármacos inmunosupresores, se detallan en la [Tabla 4](#).

Además de los inmunosupresores individuales, se analizan los distintos regímenes de combinación de los mismos. Más específicamente, basándose en la frecuencia relativa de los regímenes inmunosupresores, tanto en la muestra analizada como en la literatura, los mismos se categorizan en los grupos que se detallan en la siguiente tabla.

### 3. DATOS ANALIZADOS

#### 3.1. VARIABLES CLÍNICAS

Las variables demográficas de la población en estudio se detallan en la [Tabla 3](#).

Se han recogido variables referentes al receptor, donante y al procedimiento quirúrgico.

**Tabla 3.** Variables clínicas de donante y receptor y datos sobre la cirugía.

RECEPTOR	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Edad (años)</li><li>• Sexo (hombre, mujeres)</li><li>• Peso (Kg)</li><li>• Grado funcional pre-trasplante (I-V)</li><li>• Disfunción renal (creatinina &gt;2 mg/dL)</li><li>• Resistencias vasculares periféricas (RVP) (unidades de Wood)</li><li>• Bilirrubinemia* (<math>\geq 2</math> mg/dL previo al TxC)</li><li>• Diabetes insulino dependiente (DMID)</li><li>• Ventilación mecánica pre-trasplante</li><li>• Antecedentes de EPOC moderado o grave</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antecedentes de circulación extracorpórea (CEC) previa</li><li>• Presencia de arteropatía periférica</li><li>• Serología para CMV (positiva, negativa o no realizada),</li><li>• Infección previa (en tratamiento antibiótico 15 días antes del trasplante)</li><li>• Asistencia circulatoria pre-trasplante (ninguna, balón de contrapulsación, ECMO, dispositivo de asistencia ventricular continua),</li></ul>
DONANTE	CIRUGÍA
<ul style="list-style-type: none"><li>• Edad (años)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tiempo de isquemia</li><li>• Código del trasplante (urgente o electivo)</li><li>• Retrasplante</li></ul>

\*Disfunción hepática; CMV: Citomegalovirus; ECMO: Oxigenador de membrana extracorpóreo.

#### 3.2. VARIABLES DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Los datos referentes a la inmunosupresión han sido recogidos en los siguientes puntos temporales:

- Inicial (en el momento del alta hospitalaria tras el trasplante).
- Al final del primer año post-trasplante (1 año).
- Al final del tercer año post-trasplante (3 años).
- Al final del quinto año post-trasplante (5 años).
- Al final del décimo año post-trasplante (10 años).

**Tabla 4.** Análisis de la inmunosupresión: Regímenes (con independencia de la asociación o no de Prednisona) en la serie del HUMV y Registro de la ISHLT y fármacos.

FÁRMACOS			REGÍMENES		
			HUMV	ISHLT	LEYENDA
Ciclosporina (CSA)	Dosis	mg/semanales	CSA + AZA	CSA + AZA	Ciclosporina + Azatioprina
	Niveles	ng/mL	CSA + MMF	CSA + MMF	Ciclosporina + Mofetil Micofenolato
Tacrolimus (TAC)	Dosis	mg/semanales	TAC+AZA	TAC+AZA	Tacrolimus + Azatioprina
	Niveles	ng/mL	TAC+MMF	TAC+MMF	Tacrolimus + Mofetil Micofenolato
Azatioprina (AZA)	Dosis	mg/semanales	CSA	CSA	Ciclosporina
Micofenolato Mofetil (MMF)	Dosis	g/semanales de Micofenolato Mofetilo	TAC	TAC	Tacrolimus
Inhibidores m-TOR (Sirolimus, Everolimus) (SIR; EVE)	Dosis	g/semanales	Otros	Rapa + ICN	i-mTOR + Inhibidor de la Calcineurina
	Niveles	ng/mL		Rapa + Cellcycle	i-mTOR + Antimitótico
Rapa + ICN + Cellcycle				i-mOR + Inhibidor de la Calcineurina + Antimitótico	
Prednisona	Dosis	mg/semanales		Other	Todos aquellos no incluidos en las categorías anteriores.
	Curso evolutivo	Tiempo hasta suspensión (meses), reintroducción (si/no), duración del tratamiento en meses: inicial (hasta la primera suspensión) y total (inicial más duración tras la reintroducción).		Ninguno	

\*Conversión de MYFORTIC® (Micofenolato sódico) a CELLCEPT® (Micofenolato Mofetilo): 720 mg Micofenolato sódico =1g Micofenolato Mofetilo

Para la comparación entre los hallazgos de este estudio sobre inmunosupresión y los reportados en la bibliografía, se ha realizado un esfuerzo adicional de identificación de aquellas publicaciones que aportan información exhaustiva, sobre los distintos aspectos de la inmunosupresión, similar a la analizada en este estudio. Se realiza la búsqueda bibliográfica a través de: PUBMED, CLINICAL KEY, UP TO DATE, SCIENCE DIRECT y revistas electrónicas de la Biblioteca Marquesa de Valdecilla, actualizadas a enero de 2016.

Las palabras clave para la búsqueda han sido: inmunosupresión de mantenimiento en trasplante cardíaco (“maintenance immunosuppressive therapy for Heart trasplantation”), registros de trasplante cardíaco (“cardiac transplant registry”), así como búsqueda ampliada incluyendo el criterio principal, y añadiendo: estudios randomizados, protocolos, guías,... en trasplante cardíaco (“randomized studies, guidelines,... in heart transplantation”). No se han impuesto limitaciones de: lenguaje, fecha de publicación o raza. Se impuso como límite la edad de la población (trasplantados mayores de 18 años de edad).

En la literatura se encuentran cinco 5 registros que se considera reúnen la suficiente calidad científica, ya que reportan datos fiables sobre inmunosupresión y avalados por su gran tamaño muestral:

#### **1. REGISTRO DE LA INTERNATIONAL SOCIETY OF HEART AND LUNG TRASPLANTATION (ISHLT Registry).**

Recoge información aportada de manera voluntaria sobre trasplantes cardíacos realizados en todo el Mundo. El Registro cuenta con información sobre 120.992 trasplantes cardíacos realizados entre 1967 y 2015 (108.151 en adultos)<sup>43</sup> y en 418 centros diferentes. Gran parte de la información sobre inmunosupresión se encuentra en los slides, que

consisten en presentaciones Power Point que incorporan gráficos con los datos en Excel. (disponibles en: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>).

## **2. REGISTRO ESTADOUNIDENSE PARA TRASPLANTE CARDÍACO (OPTN/SRTR).**

Las siglas corresponden a Organ Procurement and Transplantation Network/ Scientific Registry of Transplant Recipients. Reporta información sobre 37.095 trasplantes cardíacos realizados entre 1994 y 2013<sup>52,70</sup>. Parte de la información se extrae de la página web de la OPTN/SRTR , dónde incorpora archivos Excel y Power Point con los datos (disponibles en: <https://optn.transplant.hrsa.gov/>) .

## **3. REGISTRO ESPAÑOL DE TRASPLANTE CARDÍACO (RETC).**

Recoge datos sobre los todos los trasplantes cardíacos realizados en España. Incluye información sobre 7.277 trasplantes cardíacos realizados hasta el año 2014 en 19 centros (6.897 en mayores de 16 años)<sup>44</sup>. Aun siendo voluntario, en la práctica recoge los datos de virtualmente el 100% de los casos correspondientes a pacientes trasplantados en España.

Los datos del Registro Español de Trasplante Cardíaco han sido reportados por el Dr. González Vílchez.

## **4. REGISTRO DE AUSTRALIA Y NUEVA ZELANDA (Australia and New Zealand Cardiothoracic Organ Transplant Registry).**

Recoge datos sobre los trasplantes cardíacos realizados en Australia y Nueva Zelanda entre 1984 y 2006. Incluye información sobre 1.220 casos correspondientes a pacientes realizados en 12 centros<sup>71</sup> diferentes.

## 5. SPANISH REGISTRY TO EVALUATE THE SAFETY OF THE WITHDRAWAL OF CORTICOSTEROIDS (RESTCO).

Es un estudio desarrollado en España entre los años 2000 y 2005 en 13 centros de España, e incluye 1.209 casos correspondientes a pacientes con una supervivencia mayor de un mes tras el trasplante cardíaco<sup>72</sup>. Divide la muestra en tres subgrupos, en función de la dosis de corticoides al año del trasplante: **(A)**: Sin corticoides, **(B)**:  $\leq 5\text{mg/día}$  de Prednisona, **(C)**:  $> 5\text{mg/día}$  de Prednisona

## 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se resumen como media  $\pm$  desviación estándar, y las variables categóricas como recuento y porcentaje.

Las diferencias entre grupos para variables continuas se evalúan mediante el Análisis de la Varianza con Test de Welch, idóneo para la comparación de muestras de distinto tamaño y varianzas no homogéneas. Las comparaciones entre grupos se realizan mediante la corrección de Bonferroni. Las diferencias entre grupos, para variables categóricas, se analizan mediante el test de Chi cuadrado o de Fisher para el caso de tablas 2x2.

Las variaciones en el tiempo, y sus diferencias entre grupos para variables dicotómicas, se analizan mediante el test Tau-b de Kendall.

Las variaciones temporales de las variables continuas y su comparación entre Eras, se analizan mediante modelos mixtos de regresión lineal para medidas repetidas. En todos, se ha incluido la intersección con el eje de ordenadas, los valores individuales de los casos como efecto aleatorio, y el grupo de comparación como efecto fijo. Se ha utilizado una matriz de covarianza sin estructura.

En todos los casos, los test son de dos colas, y el nivel de significación se ha establecido para un valor  $P < 0,05$ .

Todos los cálculos han sido realizados con el software SPSS versión 21.0 para Macintosh (SPSS inc. Chigaco, IL, EEUU).

## **IV. RESULTADOS**

## 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA, VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

Se incluyen en el estudio todos los pacientes trasplantados en el Hospital Valdecilla, entre el 17 diciembre de 1984 y el 31 de Octubre de 2013, que sobrevivieron más de un año después del procedimiento (n = 387)(Figura 4).

La población global se ha dividido en tres grupos cronológicos: Era Inicial (1984-1994), 105 casos; Era Intermedia (1995-2003), 163 casos y Era Reciente (2004-2003), 119 casos.

Las principales características clínicas y demográficas de la muestra total y por eras cronológicas se describen en la [Tabla 5](#).

La muestra global está compuesta, mayoritariamente, de varones (84 %), con una edad media de casi 52 años. Se detecta una tendencia significativa al incremento de la edad del receptor a lo largo de la serie temporal, siendo la edad media del mismo, a partir de la Era Intermedia, unos 7 años mayor respecto a los trasplantados en la Era Inicial.

Otras diferencias significativas entre grupos se observan, en la clase funcional (significativamente más avanzada desde el comienzo de la Era Reciente), en el grado de disfunción renal (progresivamente más avanzada a lo largo del tiempo y afectando casi a un tercio de los casos de la Era Reciente), en los casos correspondientes a pacientes diabéticos insulino-dependientes (en mayor proporción a partir de la Era Reciente) y en la mayor proporción de pacientes con cirugía cardíaca previa al trasplante.

De manera notable, en la Era Reciente se aprecia un aumento muy importante en el uso de dispositivos de asistencia circulatoria antes del trasplante, fundamentalmente balón de contrapulsación y dispositivos de asistencia ventricular de flujo continuo. Por el contrario, las resistencias vasculares pulmonares decrecen una media de 0,7 U Wood en la Era Reciente respecto a la Era Inicial.

Se observa una disminución de receptores con arteropatía periférica, y un aumento de receptores con serología CMV positiva e infecciones previas al trasplante, significativos estadísticamente a medida que avanzan las eras cronológicas.

**Tabla 5.** Características clínicas y demográficas de los receptores (por eras cronológicas y global).

Variable	Era Inicial (1984-1994)	Era Intermedia (1995-2003)	Era Reciente (2004-2013)	Valor P	Global
N	105	163	119		387
Edad receptor (años)	46,3 ± 12,7	54,1 ± 12,3 *	53,3 ± 10,3 *	<0,00001	51,7 ± 11,9
Sexo (n, %)				0,11	
Hombre	91 (86,7)	141 (86,5)	94 (79,0)		326 (84,2)
Mujer	14 (13,3)	22 (13,5)	25 (21,0)		61 (15,8)
Peso (kg)	71,2 ± 13,1	73 6 ± 14,8	74,3 ± 14,8	0,21	73,2 ± 14,7
Clase funcional (n, %)				0,0002	
≤ III	35 (34,3)	58 (35,8)	17 (14,3)		110 (28,7)
≥ IV	67 (65,7)	104 (64,2)	102 (85,7)		273 (71,3)
DM I D (n, %)	4 (3,9)	10 (6,2)	20 (16,8)	0,001	34 (8,9)
Disfunción renal (n, %)	9 (9,3)	27 (16,8)	37 (31,4)	0,00003	73 (19,4)
Afectación hepática (n, %)	6 (9,8)	17 (14,8)	15 (13,9)	0,549	38 (13,4)
Arteropatía periférica (n, %)	12 (11,8)	24 (6,3)	1 (0,8)	0,001	11 (6,9)
EPOC moderada/grave (n, %)	8 (7,9)	22 (14,0)	7 (5,9)	0,449	37 (9,6)
Serología CMV positiva (n, %)	20 (37,7)	104 (78,2)	100 (84,7)	<0,001	224 (73,7)
Infección previa (n, %)	2 (2)	10 (6,3)	18 (15,1)	<0,001	30 (7,9)
RVP (U. Wood)	2,7 ± 1,7	2,4 ± 1,2	2,0 ± 1,1 †	0,002	2,4 ± 1,4
Ventilación mecánica (n, %)	2 (2,0)	9 (5,6)	8 (6,7)	0,094	19 (5,0)
Asistencia Circulatoria Mecánica (n, %)				< 0,0001	
No	98 (97,0)	143 (89,4)	69 (58,0)		310 (81,6)
Balón contrapulsación	4 (3,0)	14 (8,8)	37 (31,1)		54 (14,2)
Asistencia Ventricular (Flujo Continuo)	0 (0,0)	3 (1,9)	13 (10,9)		16 (4,2)
Edad donante (años)	28,4 ± 11,4	35,2 ± 13,4 <sup>1</sup>	39,6 ± 12,8 <sup>1,2</sup>	< 0,0001	35,1 ± 13,4
Tiempo de isquemia (min)	154,3 ± 49,2	164,5 ± 52,9	175,5 ± 50,7	0,009	165,4 ± 51,8
Trasplante urgente (n, %)	19 (19,2)	41 (25,3)	55 (46,2)	< 0,001	115 (30,3)
Cirugía previa(n, %)	22 (21,6)	38 (23,5)	44 (37,0)	0,009	104 (27,2)

DM ID: diabetes mellitus insulino-dependiente, RVP = Resistencias Vasculares Pulmonares. Disfunción renal (creatinina >2 mg/dL), Disfunción hepática: Bilirrubinemia ≥2 mg/dL previo al Trasplante. EPOC = Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Infección previa =en tratamiento antibiótico 15 días antes del trasplante.

\* p < 0,0001 respecto a Era Inicial (1984-1995). Diferencia Era Intermedia vs Era Inicial = 7,9 ± 1,4 años; Diferencia Era Reciente vs Era Inicial = 7,0 ± 1,9 años.

† p = 0,001 respecto a Era Inicial (1984-1995). Diferencia Era Reciente vs Era Inicial = 0,7 ± 0,2 U. Wood.

1. Diferencia Era Intermedia vs. Era Inicial = 6,8 ± 1,8 años (p = 0,0003). Diferencia Era Reciente vs. Era Inicial = 11,2 ± 1,8 años (p < 0,00001).

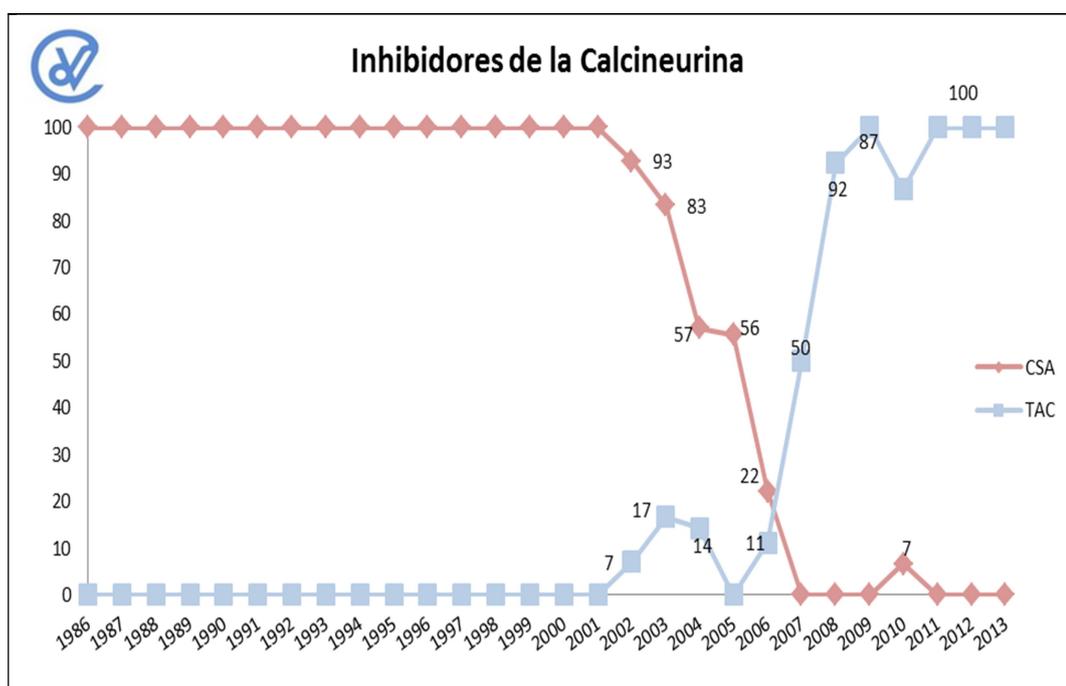
2. Diferencia Era Reciente vs. Era Intermedia = 4,4 ± 1,5 años (p = 0,014).

## 2. FÁRMACOS INDIVIDUALES:

### 2.1. ANÁLISIS DE LA INMUNOSUPRESIÓN POR FARMACOS INDIVIDUALES EN EL HOSPITAL VALDECILLA (HUMV)

#### INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

En la siguiente figura se muestra la evolución anual de la utilización de la Ciclosporina y el Tacrolimus en la inmunosupresión de inicio en el Hospital Valdecilla.

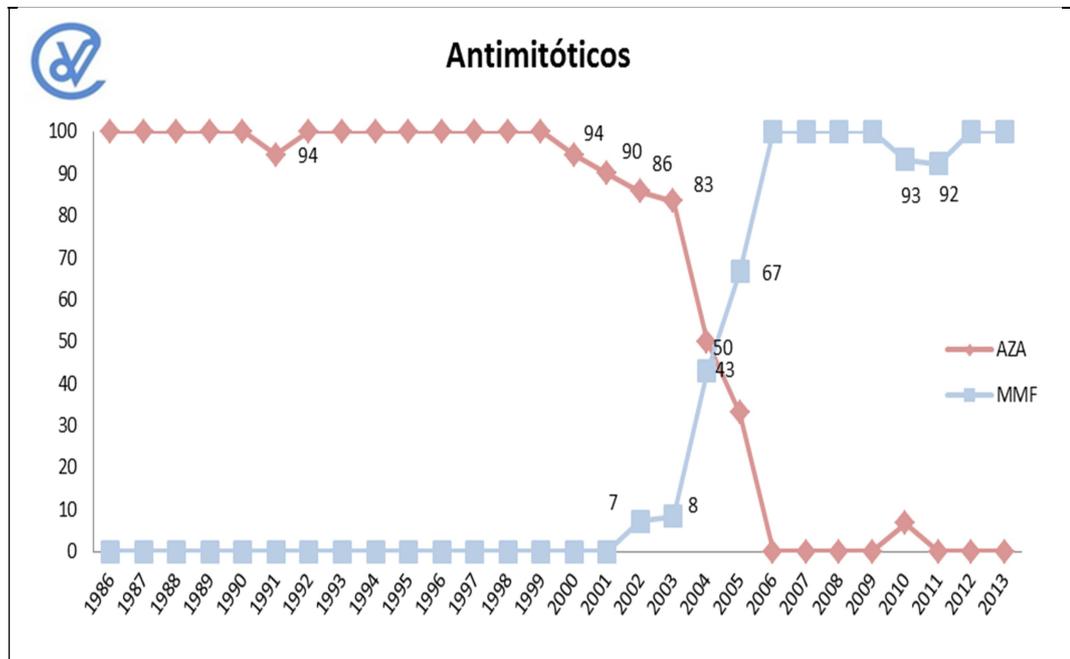


**Figura 5** . Utilización de la Ciclosporina y el Tacrolimus en la inmunosupresión de inicio en el Hospital Valdecilla (% de "Casos", en cada año)

Hasta el año 2002 el único Inhibidor de la Calcineurina utilizado fue la Ciclosporina. A partir de ese año se introduce en el Hospital Valdecilla el Tacrolimus, cuya utilización asciende de forma progresiva hasta alcanzar el 100% de uso como inmunosupresor de inicio en los últimos años. Llamativamente, entre 2005 y 2009 se observa una disminución global del uso de Inhibidores de la Calcineurina como consecuencia de la implementación de protocolos libres de Inhibidores de la Calcineurina basados en Inhibidores de la mTOR.

## ANTIMITÓTICOS

En la siguiente figura se muestra la evolución anual de utilización de la Azatioprina y el Micofenolato en la inmunosupresión de inicio en el Hospital Valdecilla.

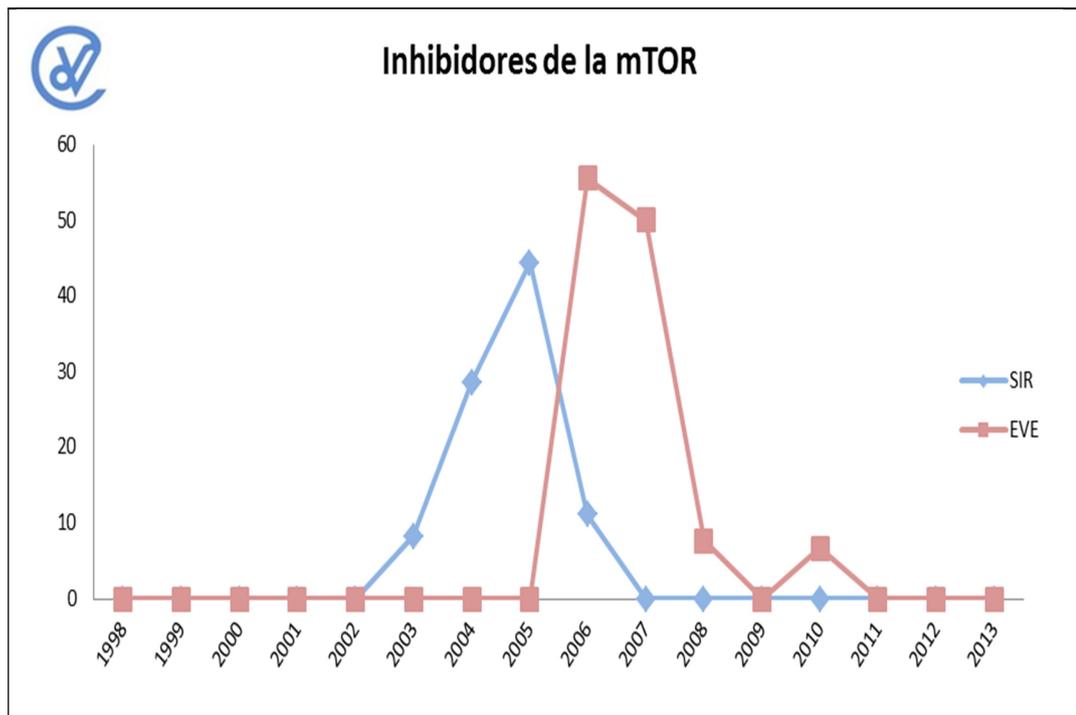


**Figura 6.** Utilización de la Azatioprina y el Micofenolato en la inmunosupresión de inicio en el Hospital Valdecilla (% de "Casos", en cada año)

La Azatioprina ha sido el antimitótico de elección hasta el año 2002. En ese año se introdujo el Micofenolato Mofetilo que, a partir de entonces, pasa a ser el antimitótico de elección. La Azatioprina se deja de utilizar prácticamente a partir de 2005.

## INHIBIDORES DE LA m-TOR (i-mTOR).

En la siguiente figura se muestra la evolución anual de utilización del Sirolimus y el Everolimus en la inmunosupresión de inicio en el Hospital Valdecilla.



**Figura 7.** Utilización del Sirolimus y el Everolimus en la inmunosupresión de inicio en el Hospital Valdecilla (% de “Casos”, en cada año)

El Sirolimus comienza a usarse en el Hospital Valdecilla en 2003, con un ascenso rápido que le hace llegar al 44% de los casos en 2005. Posteriormente, su uso decae de manera también rápida, dejando de utilizarse como parte de los regímenes de inicio en 2007.

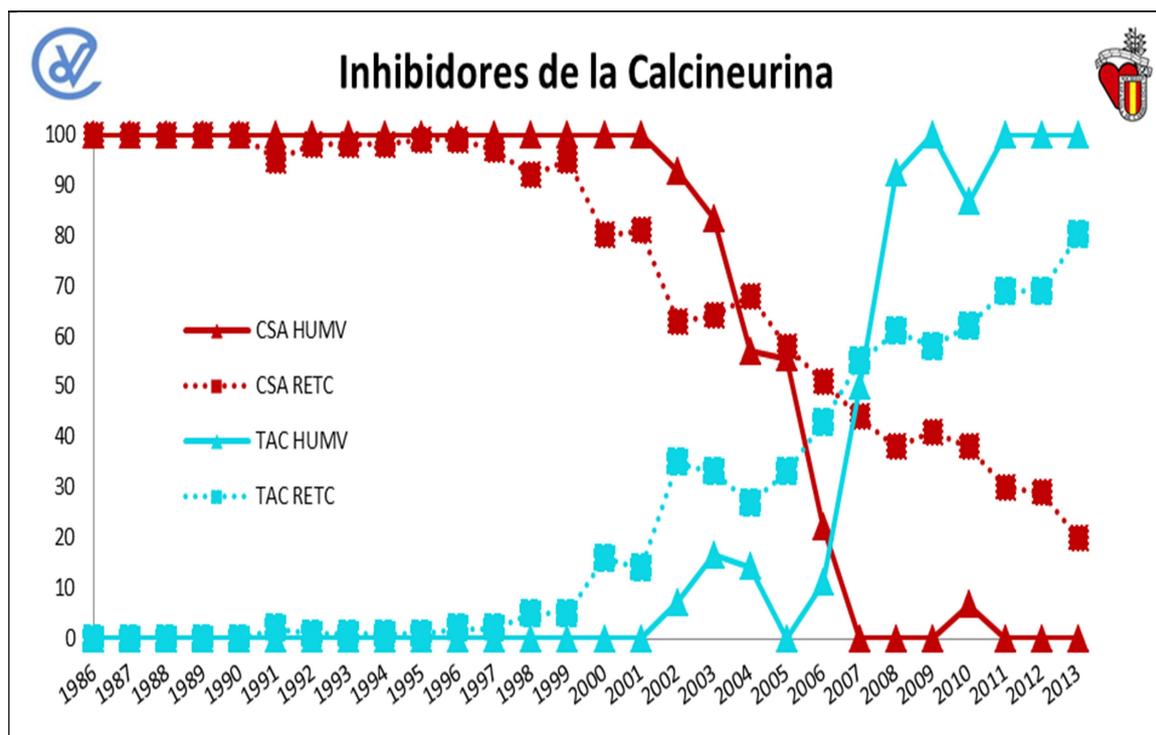
La utilización del Everolimus muestra un curso parecido al Sirolimus, pero más tardío. Aparece directamente en 2006, utilizándose en el 55,6% de los casos. Su uso decae también bruscamente a partir de 2008, llegando al 0% de utilización en 2011.

## 2.2. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL HOSPITAL VALDECILLA (HUMV) Y EL REGISTRO NACIONAL (RETC)

En este apartado se comparan los fármacos utilizados en el Hospital Valdecilla y los datos que aporta el Registro Español de Trasplante Cardíaco (RETC) hasta 2013, para casos correspondientes a pacientes con supervivencia superior a un año (datos aportados por el Dr. González Vilchez).

## INHIDORES DE LA CALCINEURINA

En la siguiente figura se muestra la evolución de la utilización de la Ciclosporina y el Tacrolimus tras el trasplante, comparando los datos del Hospital Valdecilla con los datos del RETC.



**Figura 8.** Utilización de la Ciclosporina y del Tacrolimus en la inmunosupresión de inicio: comparativa entre HUMV y RETC (% de “Casos”, en cada año).

El uso de la Ciclosporina como Inhibidor de la Calcineurina de inicio, en el Hospital Valdecilla sigue un curso paralelo al resto de España, si bien en el Hospital Valdecilla su empleo empezó a declinar ligeramente más tarde (a partir de 2002). Por el contrario, la sustitución de la Ciclosporina fue total a partir de 2007, en tanto que en el RETC todavía se mantiene en una utilización cercana al 20% de los casos en 2013, como inmunosupresor de inicio.

En los datos que aporta el RETC, el uso de Tacrolimus iguala al uso de Ciclosporina en 2006, y desde entonces mantiene una tendencia ascendente, para

convertirse en el Inhibidor de Calcineurina predominante en la inmunosupresión de inicio.

La introducción del Tacrolimus en el Hospital Valdecilla (en 2002) se retrasó 5 años respecto del cómputo global de España (1997), si bien se puede decir que una vez introducido en el Hospital Valdecilla su utilización aumenta rápidamente, hasta administrarse al 100% de los casos en 2011. Según los datos del RETC, en 2013 se utilizó en el 80% de los casos trasplantados en España.

### ANTIMITÓTICOS

En la siguiente figura se muestra la evolución de la utilización de la Azatioprina y el Micofenolato Mofetilo tras el trasplante, comparando los datos del Hospital Valdecilla con los datos del RETC.

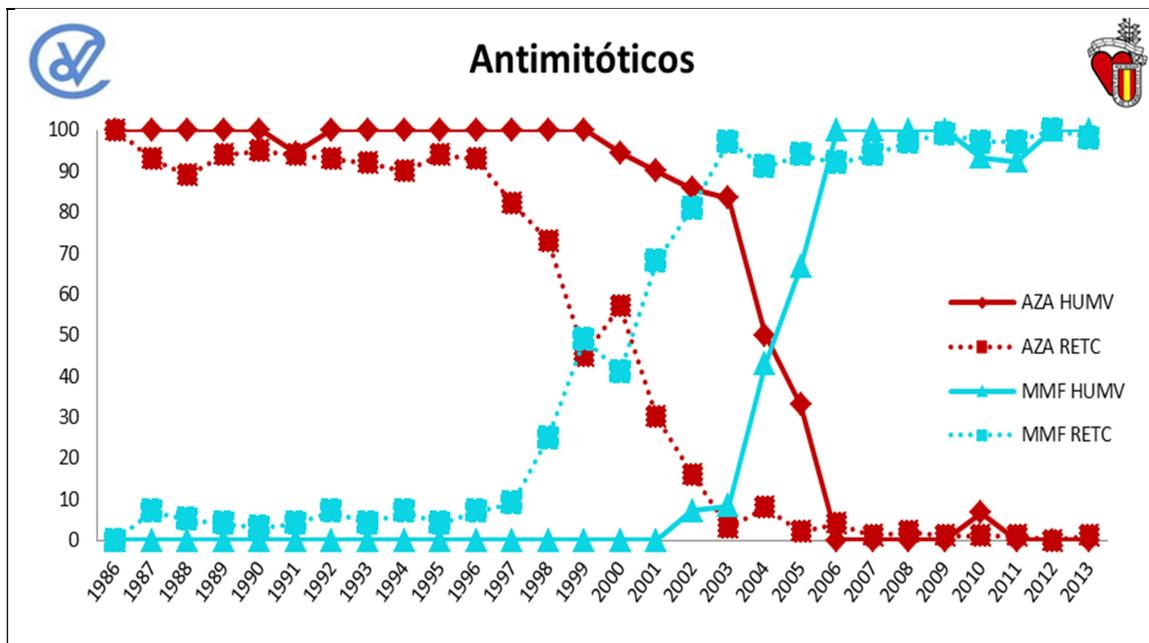


Figura 9. Utilización de la Azatioprina y el Micofenolato en la inmunosupresión de inicio: comparativa entre HUMV y RETC (% de "Casos", en cada año).

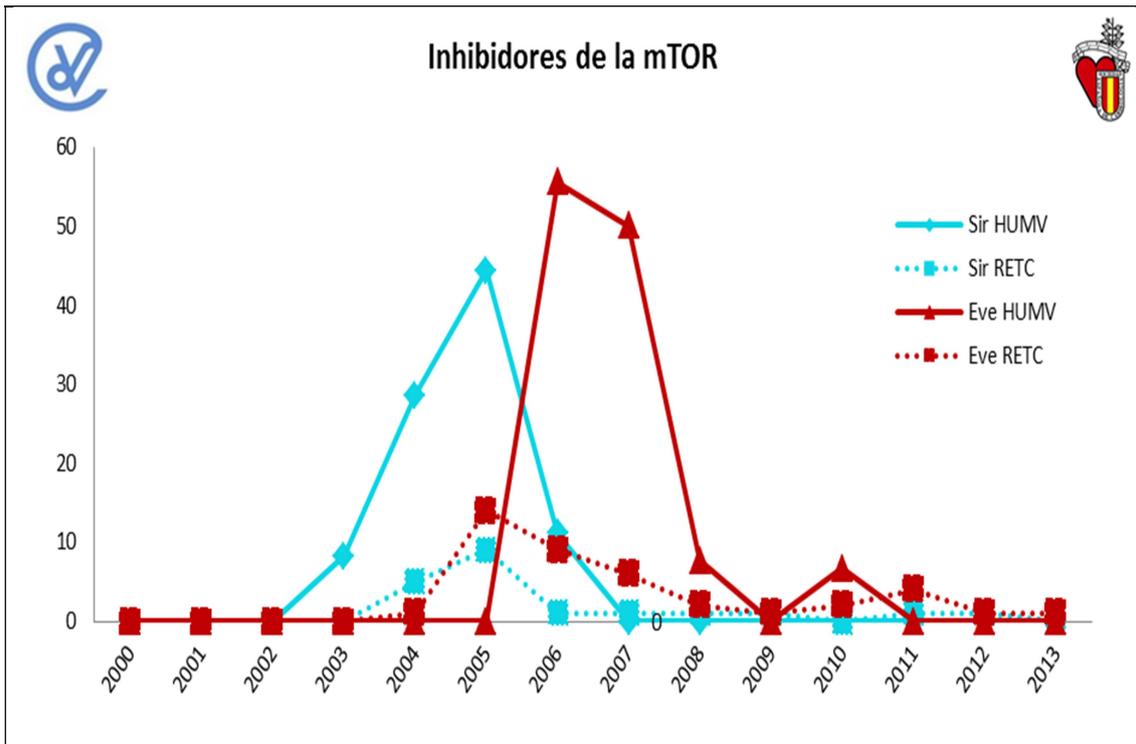
En España el Micofenolato Mofetilo se introdujo en 1987. Desde esas fechas la utilización de éste fármaco asciende lentamente hasta 1997, momento en el cual

empieza a aumentar más intensamente su utilización, igualándose el uso con la Azatioprina entre 1999 y 2001. A partir de 2001, el Micofenolato pasó a ser el Antimicótico predominante en la inmunosupresión de inicio, relegando a la Azatioprina a un uso mínimo a partir de 2009.

En el Hospital Valdecilla, el Micofenolato Mofetilo se introdujo en 2002 y, especularmente, a partir de su introducción el empleo de la Azatioprina decae. Tal es así, que a los dos años de la aparición del Micofenolato Mofetilo en el Hospital Valdecilla la utilización de éste era aproximadamente en el 50% de los casos y, a los 4 años (2006), el empleo del Micofenolato Mofetilo pasa a ser sobre el 100% de los casos, frente al 0% de la Azatioprina (exceptuando un pico cercano al 6% en el año 2010).

### **INHIBIDORES DE LA m-TOR**

En la siguiente figura se muestra la evolución de la utilización del Sirolimus y del Everolimus tras el trasplante, comparando los datos del Hospital Valdecilla con los datos del RETC.



**Figura 10.** Utilización del Sirolimus y Everolimus en la inmunosupresión de inicio: comparativa entre HUMV y RETC (% de “Casos”, en cada año).

En España, estos fármacos comenzaron a utilizarse a partir de 2003, siendo el porcentaje de empleo apreciable en el periodo comprendido entre 2004 y 2007, pero después el uso decayó hasta un porcentaje mínimo. En el Hospital Valdecilla, el curso de la utilización de ambos fármacos ha sido similar al de España, aunque en el Hospital Valdecilla se usaron tres veces más que en el cómputo global del RETC: el Everolimus alcanza un 60% de utilización en 2006 y el Sirolimus un 45% en 2005.

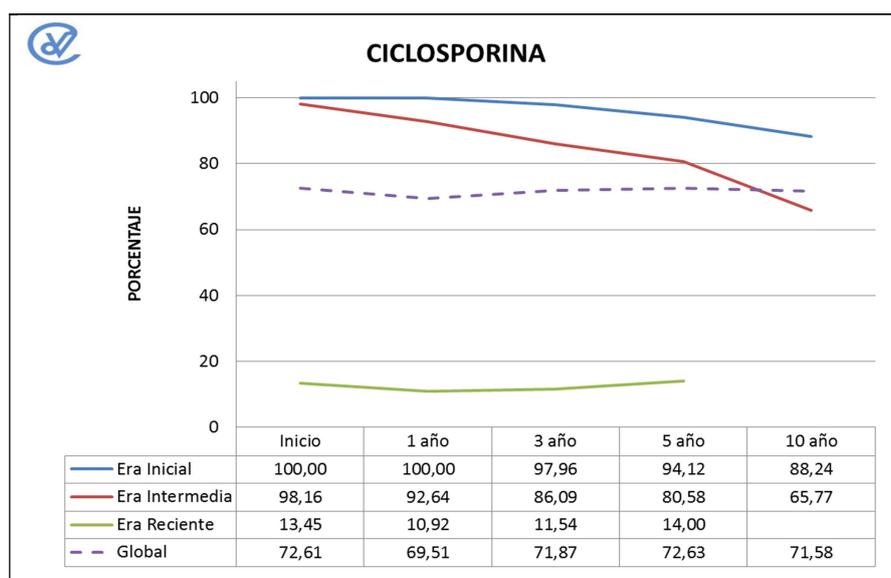
### 3. FÁRMACOS INDIVIDUALES: ANÁLISIS POR ERAS CRONOLÓGICAS

#### 3.1. ANÁLISIS DE LA INMUNOSUPRESIÓN POR ERAS CRONOLÓGICAS EN EL HOSPITAL VALDECILLA (HUMV)

##### INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

##### CICLOSPORINA

En la siguiente figura se muestra la evolución, por Eras cronológicas, de utilización de la Ciclosporina en la inmunosupresión de inicio y mantenimiento en el Hospital Valdecilla.



**Figura 11.** Evolución en la utilización de la Ciclosporina en el HUMV (% de "Casos", año post-trasplante).

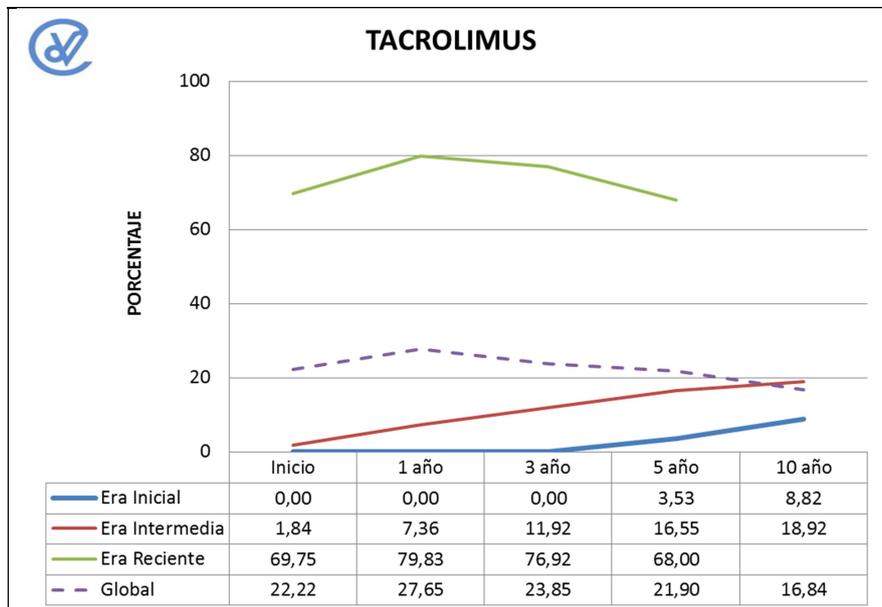
No se aportan los datos del uso de Ciclosporina al décimo año post-trasplante en el grupo Era Reciente por el reducido número de casos disponibles.

El uso de la Ciclosporina en la inmunosupresión de mantenimiento ha ido disminuyendo en el tiempo en los casos correspondientes a pacientes trasplantados en los primeros 20 años del programa de trasplante cardíaco del Hospital Valdecilla. En los casos correspondientes a pacientes de la Era Reciente, la Ciclosporina presenta una

utilización en un bajo porcentaje de casos, que se mantiene estable a lo largo del tiempo de seguimiento.

## TACROLIMUS

En la siguiente figura se muestra la evolución, por Eras cronológicas, de la utilización del Tacrolimus en la inmunosupresión de inicio y mantenimiento en el Hospital Valdecilla.



**Figura 12.** Evolución en la utilización del Tacrolimus Ciclosporina en el HUMV (% de “Casos”, año post-trasplante).  
No se aportan los datos del uso de Tacrolimus al décimo año post-trasplante en el grupo Era Reciente por el reducido número de casos disponibles.

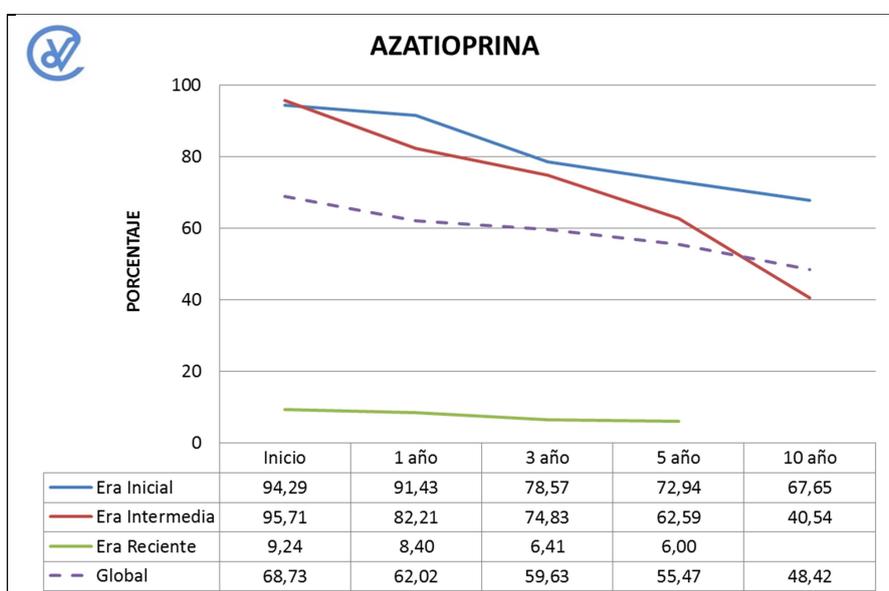
En la Era Inicial, el uso de Tacrolimus se pone de manifiesto en el décimo año post-trasplante, momento en el que el fármaco ya estaba comercialmente disponible. En los casos correspondientes a pacientes de la Era Intermedia, el Tacrolimus, no utilizado en la inmunosupresión de inicio, se llega a utilizar en el 20 % de los casos al décimo año post-trasplante. El empleo de Tacrolimus en los casos correspondientes a

pacientes de la Era Reciente se mantiene estable a lo largo del seguimiento, en torno al 70-80 % del total de los casos.

## ANTIMITÓTICOS

### AZATIOPRINA

En la siguiente figura se muestra la evolución, por Eras cronológicas, de la utilización de la Azatioprina en la inmunosupresión de inicio y mantenimiento en el Hospital Valdecilla.



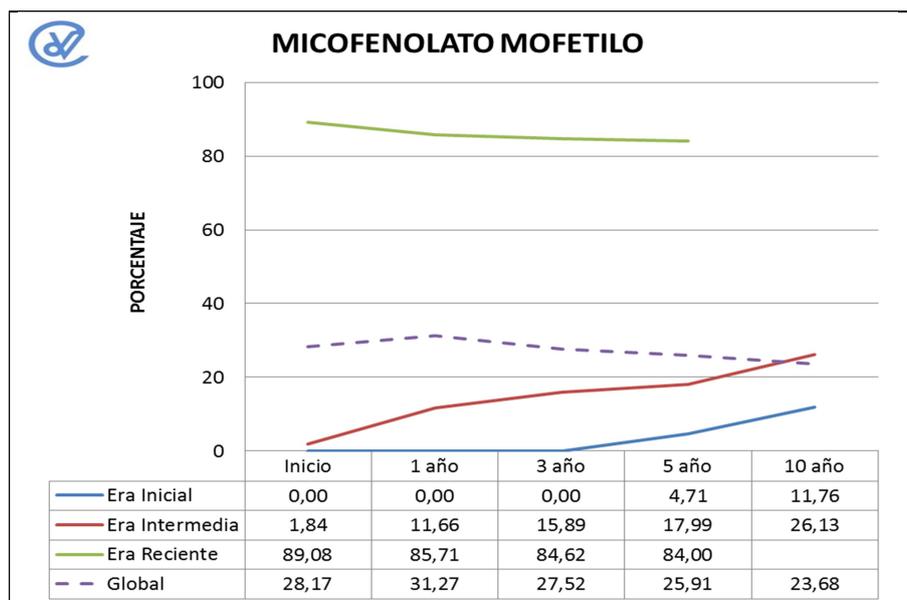
**Figura 13.** Evolución en la utilización de la Azatioprina en el HUMV (% de “Casos”, año post-trasplante).

No se aportan los datos del uso de Azatioprina al décimo año post-trasplante en el grupo Era Reciente por el reducido número de casos disponibles.

El empleo de la Azatioprina en el Hospital Valdecilla sigue un curso paralelo a la Ciclosporina. Se aprecia una disminución de su utilización en la inmunosupresión de mantenimiento, tanto en los casos de la Era Inicial como de la Era Intermedia (siendo más acusada la tendencia para estos últimos). La Azatioprina solo se usa en un porcentaje muy bajo de casos en la Era Reciente (6-9%).

## MICOFENOLATO MOFETILO

En la siguiente figura se muestra la evolución, por Eras cronológicas, de la utilización de la Micofenolato en la inmunosupresión de inicio y mantenimiento en el Hospital Valdecilla.



**Figura 14.** Evolución en la utilización de Micofenolato en el HUMV (% de "Casos", año post-trasplante)

No se aportan los datos del uso de Micofenolato Mofetilo al décimo año post- trasplante en el grupo Era Reciente por el reducido número de casos disponibles.

El uso del Micofenolato muestra una tendencia paralela al Tacrolimus. En la Era Inicial se utilizaba a partir del quinto año post-trasplante. En la Era Intermedia su uso va del 2% al año del trasplante al 26% al décimo año post-trasplante. En la Era Reciente su utilización se mantiene más estable, cercano al 90%, a lo largo de la evolución post-trasplante.

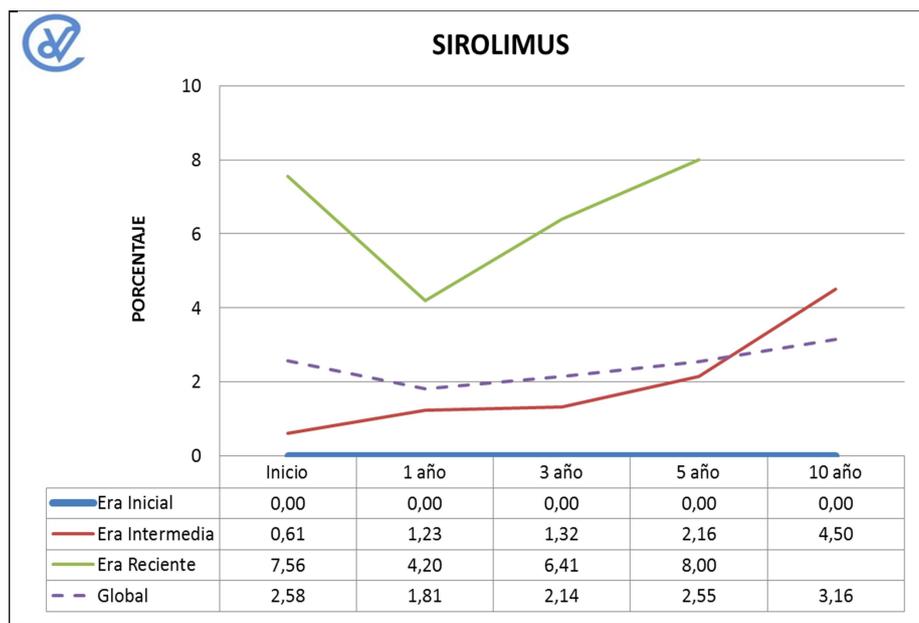
## INHIBIDORES DE LA mTOR

En el Hospital Valdecilla no se utilizó este grupo de fármacos en la Era Inicial, ya que no estaban comercialmente disponibles en esos años de 1984 a 1994. En los casos

correspondientes a pacientes trasplantados en la Era Intermedia, su uso oscila del 5 al 6% de los casos, entre el tercero y quinto año post-trasplante.

En la Era Reciente se utilizaron casi en el 10% de los casos como inmunosupresor de inicio. Posteriormente, su uso decayó como inmunosupresores de mantenimiento: a un 4%, 5% y 6% respectivamente, al tercer, quinto y décimo año post-trasplante.

En la siguiente figura se muestra la evolución, por Eras cronológicas, del porcentaje de casos en los que se utilizó el Sirolimus en la inmunosupresión de inicio y mantenimiento en el Hospital Valdecilla.

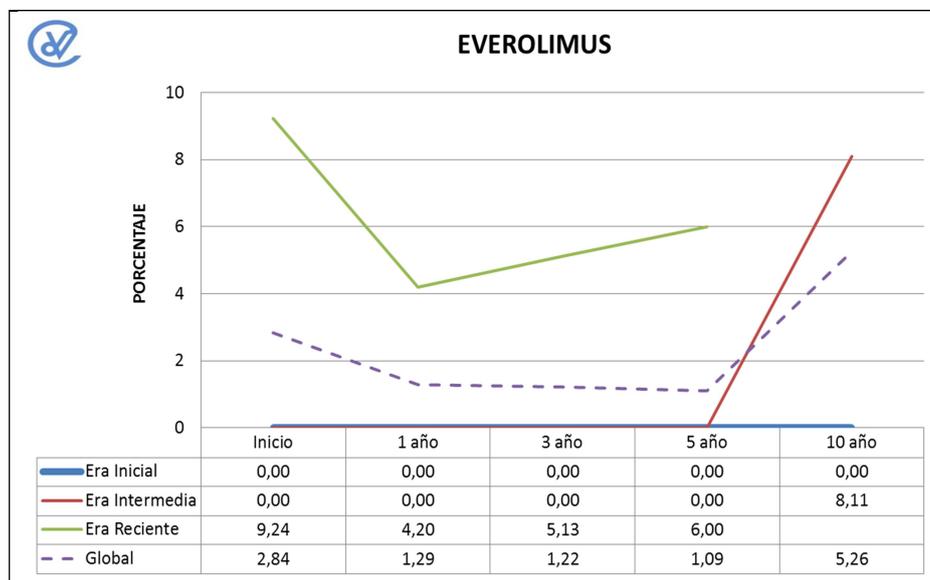


**Figura 15.** Evolución en la utilización de Sirolimus en el HUMV (% de "Casos", año post-trasplante).

No se aportan los datos del uso de Sirolimus al décimo año post-trasplante en el grupo Era Reciente por el reducido número de casos disponibles.

El Sirolimus comienza a utilizarse en la Era Intermedia de manera creciente a lo largo del seguimiento: de un 0,6% al inicio hasta alcanzar al 4% al décimo año post-trasplante. En la Era Reciente su uso está en torno al 8%, excepto al año post-trasplante que decayó hasta el 4%.

En la siguiente figura se muestra la evolución, por Eras cronológicas, del porcentaje de casos correspondientes a pacientes en los que se utilizó el Everolimus en la inmunosupresión de inicio y mantenimiento en el Hospital Valdecilla.



**Figura 16.** Evolución en la utilización de Everolimus en el HUMV (% de “Casos”, año post-trasplante)

No se aportan los datos del uso de Everolimus al décimo año post-trasplante en el grupo Era Reciente por el reducido número de casos disponibles.

El uso del Everolimus en la Era Intermedia se produce a partir del décimo año post-trasplante, pues no estuvo disponible hasta el año 2004, utilizándose en el 8% de los casos. En la Era Reciente se utiliza como inmunosupresor de inicio en el 9% de los casos, descendiendo posteriormente a un 4-6% de los casos.

### [3.2. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL HOSPITAL VALDECILLA \(HUMV\) Y EL REGISTRO INTERNACIONAL \(ISHLT\): FÁRMACOS DE MANTENIMIENTO AL AÑO DEL TRASPLANTE](#)

En éste apartado se analiza la inmunoterapia de mantenimiento al año post-trasplante, comparando los fármacos usados en el Hospital Valdecilla y los datos que aporta el Registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)<sup>25,43,73,74,75,76,77,78,79,80,81</sup>, por lo que la comparativa se establece por año de

trasplante y por los periodos de seguimiento que analiza el Registro de la ISHLT (al año post-trasplante). Para que la comparativa sea equiparable a los datos del Hospital Valdecilla se suman los porcentajes de utilización de Sirolimus y Everolimus, ya que el Registro de la ISHLT aporta el dato conjunto.

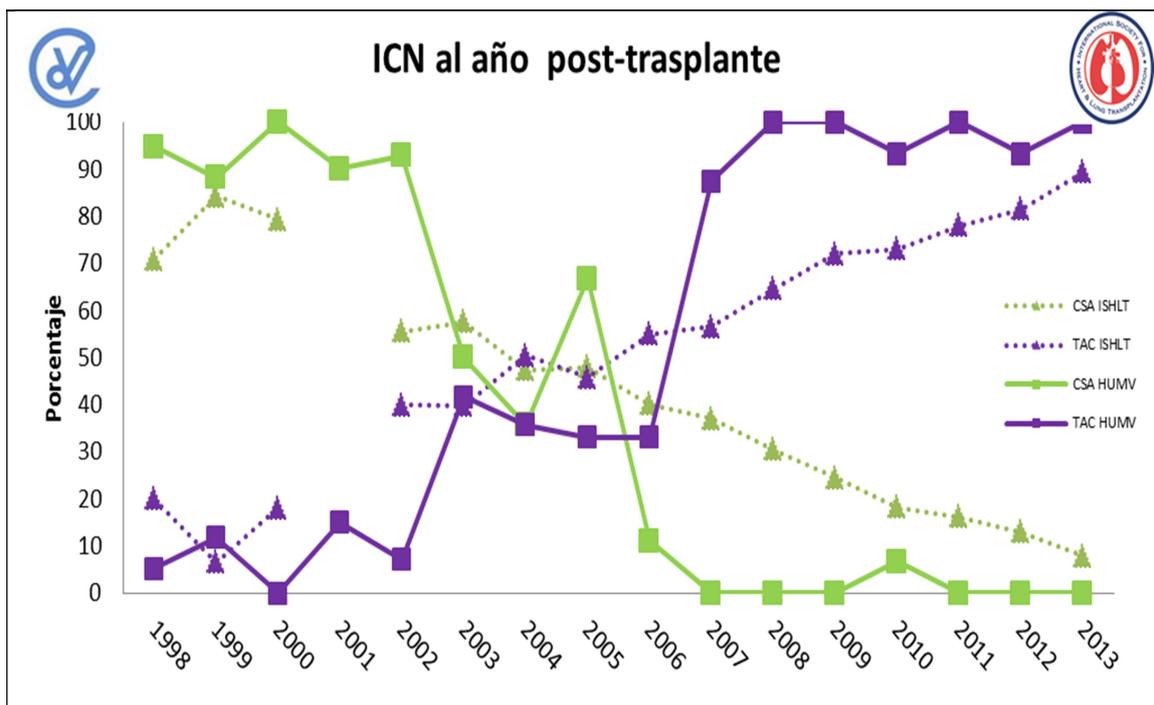
En la siguiente tabla se detalla el número de trasplantes sobre los que la ISHLT reporta datos relativos a la inmunosupresión en sus registros anuales. También se aprecia cómo el porcentaje de casos con datos de inmunosupresión oscila entre el 3,49% y el 8,48% del total.

**Tabla 6.** Procedimientos sobre los que se reporta información sobre la IS a 1º y 5º año post-trasplante en la ISHLT según el año de trasplante.

AÑO TRASPLANTE	PERÍODO de SEGUIMIENTO	TRASPLANTES CARDÍACOS	TRASPLANTES CON DATOS SOBRE INMUNOSUPRESIÓN			
			1 Año post-TxC		5 años post-TxC	
			n	%	n	%
2002	1999-2001	60936	3165	5,19	2588	4,25
2003	2000-2002	60948	3793	6,22	3103	5,09
2004	2001-2003	64525	3888	6,03	3271	5,07
2005	2002-2004	68308	4015	5,88	3389	4,96
2006	2002-2005	71040	5558	7,82	4577	6,44
2007	2003-2006	74465	6313	8,48	5418	7,28
2008	2005-2007	77985	3973	5,09	3084	3,95
2009	2005-2008	82581	5680	6,88	4117	4,99
2010	2007-2009	86540	4155	4,80	2592	3,00
2011	2007-2010	97911	5775	5,90	3591	3,67
2012	2008-2011	102035	5840	5,72	3559	3,49
2013	2008-2012	110486	7804	7,06	4821	4,36
2014	2008-2013	116104	9735	8,38	9878	8,51
2015	2009-2014	120992	9878	8,16	6143	5,08

## INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

En la siguiente figura se muestra la comparativa en el uso de los Inhibidores de la Calcineurina al año del trasplante, comparando los datos del Hospital Valdecilla con los que aporta el Registro de la ISHLT.



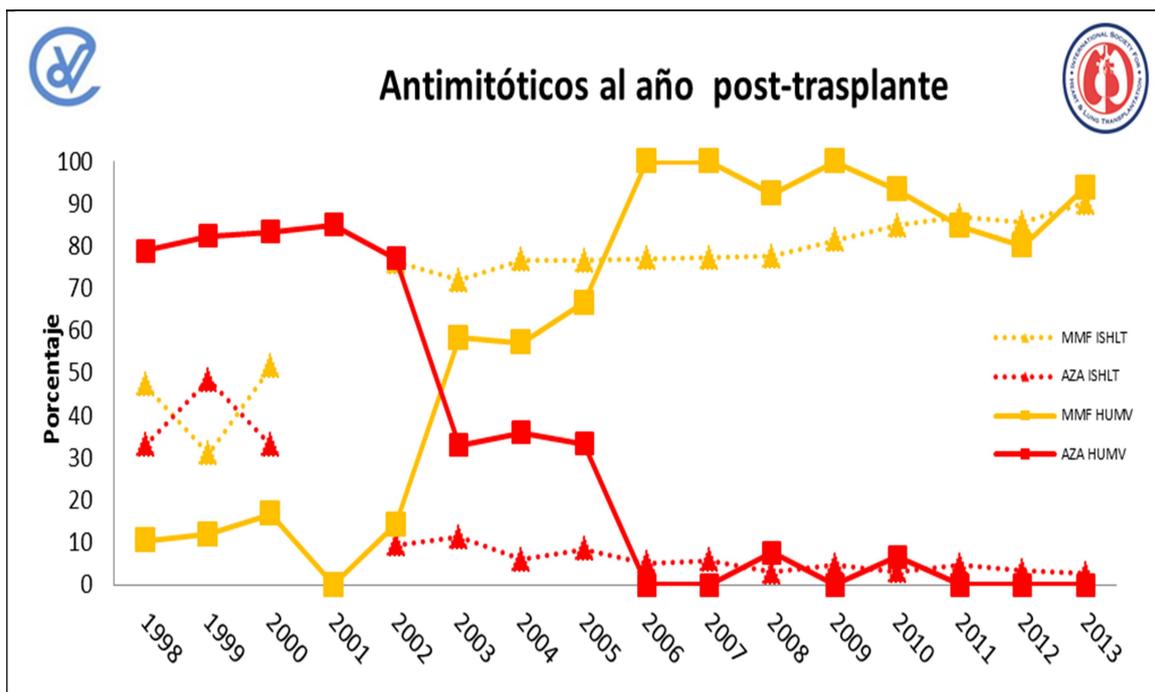
**Figura 17.** Utilización de Ciclosporina y Tacrolimus en la inmunosupresión de mantenimiento en el primer año post-trasplante: comparativa entre HUMV e ISHLT<sup>25,43,73-81</sup> (% de “Casos”, en cada año).

El curso evolutivo de la utilización de la Ciclosporina al año del trasplante, sigue la misma tendencia en el Registro de la ISHLT y en el Hospital Valdecilla: un porcentaje de utilización sobre el 60 al 100% de los casos entre los años 1998 y 2002, para posteriormente decrecer su uso. En el Hospital Valdecilla el descenso en la utilización es mucho más acusado, alcanzando el 0% en 2007, mientras que según el Registro de la ISHLT, en 2013 todavía se utilizaba en un 10% de los casos.

El curso de utilización del Tacrolimus, en esta etapa de seguimiento tras el trasplante, es paralelo en ambas muestras, aunque en el Hospital Valdecilla no se hace patente hasta 2003.

## **ANTIMITÓTICOS**

En la siguiente figura se muestra la comparativa del uso de los Antimitóticos al año del trasplante, comparando los datos del Hospital Valdecilla con los que aporta el Registro de la ISHLT.



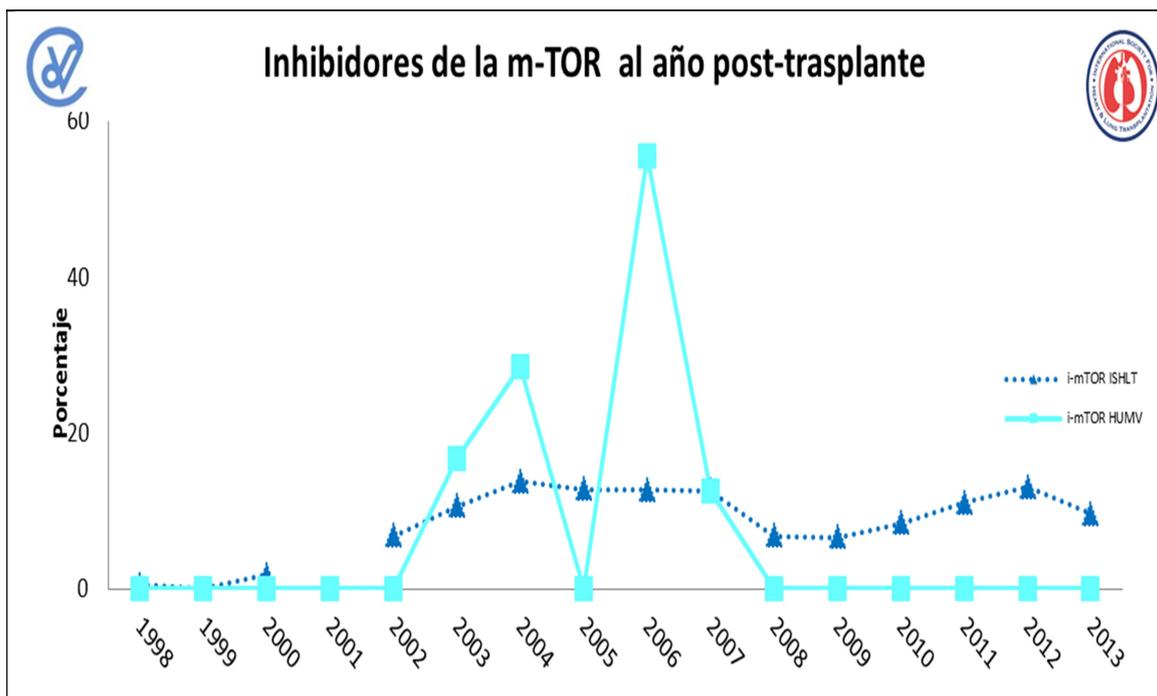
**Figura 18.** Utilización de Azatioprina y Micofenolato en la inmunosupresión de mantenimiento en el primer año post- trasplante: comparativa entre HUMV e ISHLT<sup>25,43,73-81</sup> (% de “Casos”, en cada año).

El uso de la Azatioprina, comienza a decaer en ambas series alrededor del año 2000. Aunque, en el Hospital Valdecilla, la Azatioprina se usa en un 50% más de casos que en la ISHLT al inicio de la comparativa, posteriormente el curso de utilización es paralelo en ambos.

En el Registro de la ISHLT, el Micofenolato, parte de un porcentaje de utilización mayor que en el Hospital Valdecilla. En el cómputo global, la utilización de este fármaco en ambas series tiene un curso paralelo, con una mayor pendiente en el Hospital Valdecilla.

### **INHIBIDORES DE LA m-TOR**

En la siguiente figura se muestra la comparativa de empleo de inhibidores de la mTOR al año del trasplante, comparando los datos del Hospital Valdecilla con los que aporta el Registro de la ISHLT.



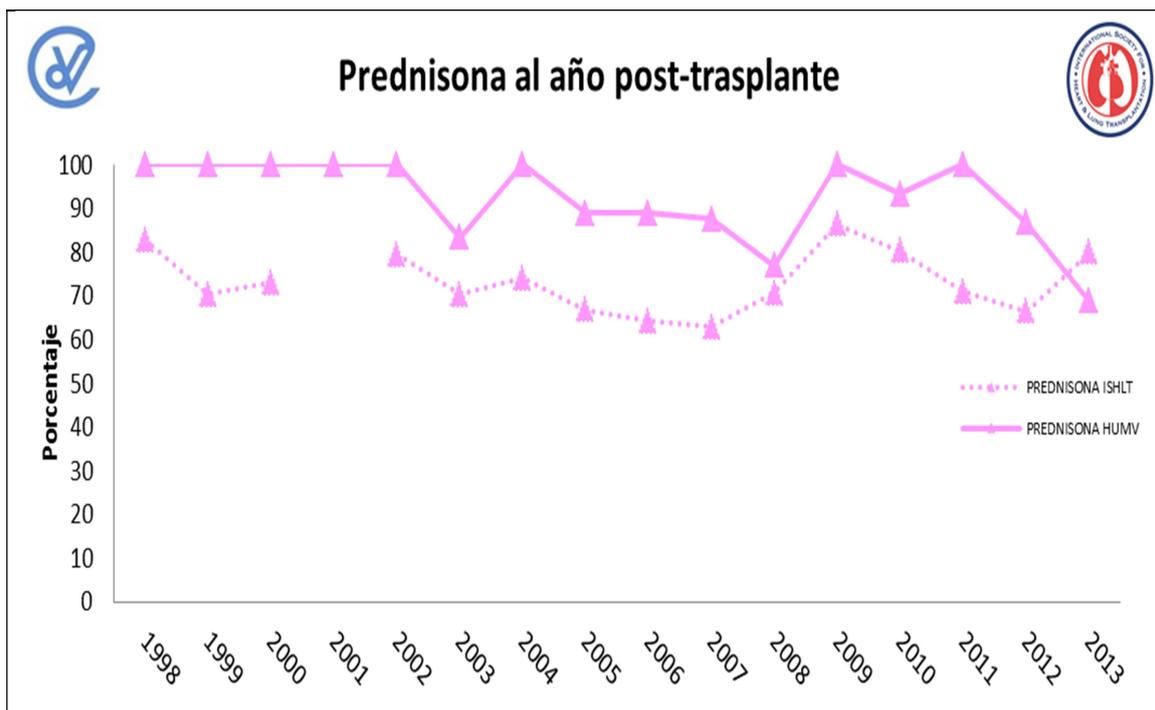
**Figura 19.** Utilización de los Inhibidores de la mTOR en la inmunosupresión de mantenimiento al año del trasplante: comparativa entre HUMV e ISHLT<sup>25,43,73-81</sup> (% de “Casos”, en cada año).

El porcentaje de utilización del Sirolimus y el Everolimus de manera individual es tan reducido, que el Registro de la ISHLT los considera juntos para obtener algún dato significativo. En el Hospital Valdecilla presentan su mayor utilización entre 2002 y 2007, alcanzando un pico del 20% de los casos en 2004 en el primer año post-trasplante.

En el Registro de la ISHLT, la utilización de estos fármacos es más constante desde 2001 en ambas etapas del seguimiento, llegando al 10% de los casos al año de trasplante en el 2004 y manteniéndose en esa cifra.

### **PREDNISONA**

En la siguiente figura se muestra la comparativa el uso de la Prednisona al año del trasplante, comparando los datos del Hospital Valdecilla con los que aporta el Registro de la ISHLT.



**Figura 20.** Utilización de la Prednisona en la inmunosupresión de mantenimiento en el primer año post- trasplante: comparativa entre HUMV e ISHLT<sup>25,43,73-81</sup> (% de “Casos”, en cada año).

Al año del trasplante, en el Hospital Valdecilla, el porcentaje de casos en tratamiento con Prednisona es un 15-20% mayor que el que se desprende de los datos del Registro de la ISHLT. A partir de 2012, se observa una estrategia de retirada precoz de corticoides en el Hospital Valdecilla, con una disminución cercana al 30% al año del trasplante, respecto de los años previos.

### 3.3. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL HOSPITAL VALDECILLA (HUMV) Y EL REGISTRO INTERNACIONAL (ISHLT) EN LA ERA RECIENTE: FÁRMACOS INDIVIDUALES DE MANTENIMIENTO

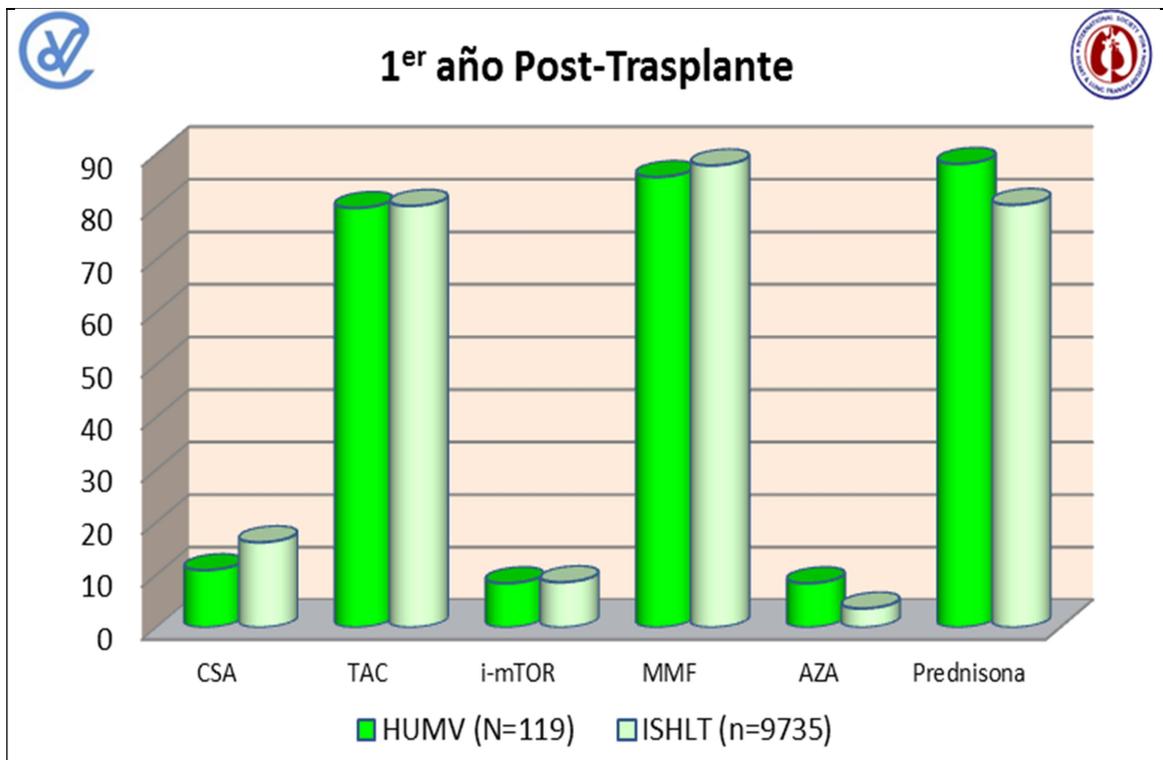
Aunque hubiera resultado interesante realizar una comparativa de la inmunosupresión de acuerdo con las distintas eras cronológicas establecidas en este estudio (Era Inicial, Era Intermedia y Era Reciente), en el Registro de la ISHLT esta información está disponible a partir de fechas diferentes. La definición de Era Reciente en el Hospital Valdecilla comprende los años entre 2004 y 2013. Aunque los datos del

Registro de la ISHLT no corresponden exactamente con los mismos años, se ha seleccionado aquellos datos en los que los años reportados sean lo suficientemente parecidos como para llevar a cabo una comparación razonable.

En este caso, únicamente están disponibles datos de la ISHLT<sup>25</sup> entre los años 2008 y 2013, que se comparan con los datos del Hospital Valdecilla en la Era Reciente (entre 2004 y 2013).

### **FÁRMACOS A CORTO PLAZO: 1<sup>er</sup> AÑO POST-TRASPLANTE**

En la siguiente figura se muestra el porcentaje de utilización de los fármacos inmunosupresores, en la Era Reciente y para el primer año post-trasplante, comparando los datos del Hospital Valdecilla con los que aporta el Registro de la ISHLT en el período 2008-2013<sup>25</sup>.

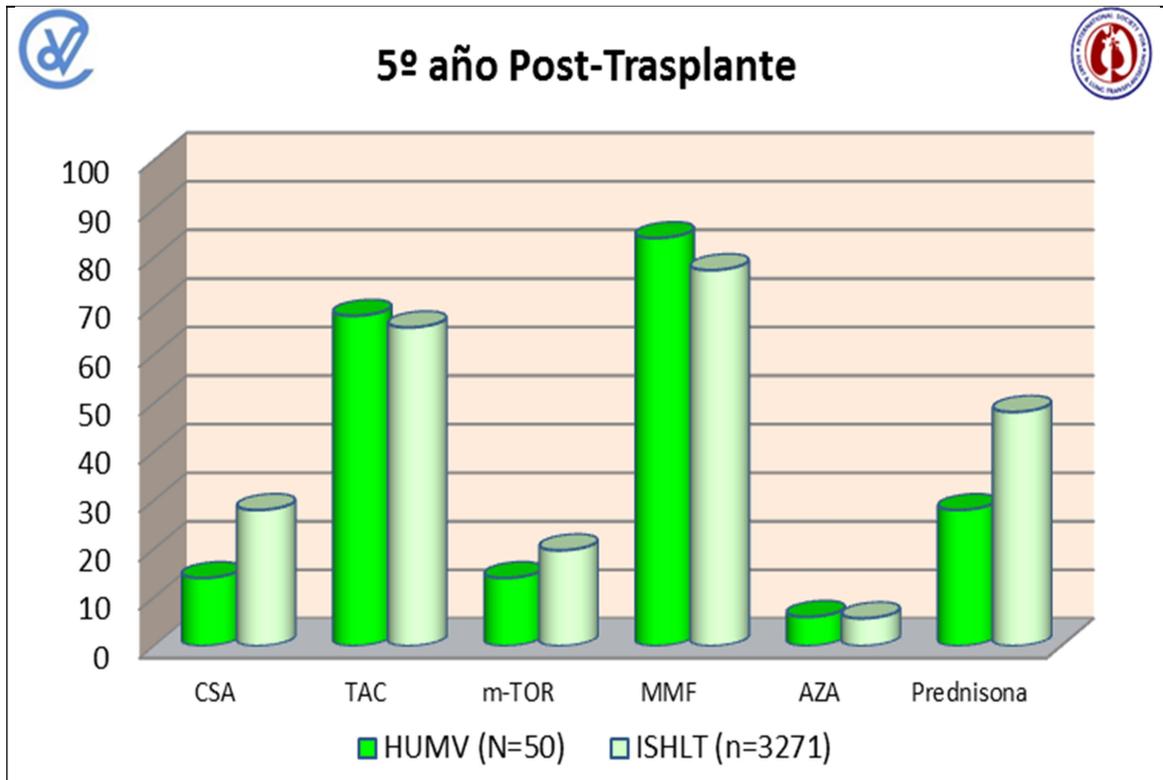


**Figura 21.** Utilización de inmunosupresores en la Era Reciente (2004-2013) en el primer año post-trasplante: comparativa entre HUMV e ISHLT<sup>25</sup> (% de "Casos", inmunosupresores).

En el periodo comprendido entre 2004 y 2013, al año del trasplante, los porcentajes de utilización de los diferentes fármacos inmunosupresores son muy similares en las dos muestras.

### **FÁRMACOS A MEDIO PLAZO: 5º AÑO POST-TRASPLANTE**

En la siguiente figura se muestra el porcentaje de utilización de fármacos inmunosupresores, en la Era Reciente, al quinto año post-trasplante, comparando los datos del Hospital Valdecilla con los que aporta el Registro de la ISHLT entre 2008 y 2013<sup>25</sup>.



**Figura 22.** Utilización de inmunosupresores en la Era Reciente (2004-2013) al 5º año post-trasplante: comparativa entre HUMV e ISHLT<sup>25</sup> (% de "Casos", inmunosupresores).

Al quinto año post-trasplante, en la Era Reciente, hay pocas diferencias en el porcentaje de utilización de los fármacos inmunosupresores en ambas muestras.

Lo más destacado, es el mayor porcentaje de utilización de la Ciclosporina que se refleja en los datos de la ISHLT (28% ISHLT, 14% HUMV), y de la Prednisona (ISHLT 48%, 28% HUMV).

### 3.4. ANÁLISIS COMPARATIVO CON OTROS REGISTROS INTERNACIONALES: ORGAN PROCUREMENT AND TRANSPLANTATION NETWORK / SCIENTIFIC REGISTRY OF TRANSPLANT RECIPIENTS (OPTN/SRTR)

El Registro de la OPTN/SRTR reporta datos sobre 37.095 trasplantes cardíacos en EEUU desde 1994 a 2013<sup>70</sup>(OPTNR 2013). Entre los datos se encuentran variables demográficas de la muestra y datos sobre la inmunosupresión a corto plazo (Tabla 7).

**Tabla 7.** Inmunosupresión en el primer año post-trasplante cardíaco (%). Datos del Registro de la OPTN/SRTR<sup>52,70</sup>

Año Trasplante	N	Inhibidores de la Calcineurina		Antimitóticos		i-mTOR	Esteroides
		CSA	TAC	AZA	MMF		
1994	2075	94,8	1,6	93,6	4,4	0,0	96,2
1995	2092	86,6	4,3	87,3	5,8	0,0	94,9
1996	2080	81,8	7,2	79,0	14,1	0,0	96,3
1997	2016	87,8	9,9	63,7	31,5	0,0	95,7
1998	2121	83,8	10,0	47,8	47,0	0,6	93,0
1999	1976	80,7	11,4	29,5	51,9	3,5	95,2
2000	1966	79,0	13,6	17,8	68,4	5,5	94,5
2001	1950	68,7	26,8	12,2	77,1	8,0	92,9
2002	1894	57,2	37,6	8,9	74,8	15,6	91,8
2003	1793	56,5	40,2	6,5	81,6	16,3	87,3
2004	1758	49,1	46,3	6,8	87,9	12,7	92,7
2005	1841	40,4	55,0	6,4	88,9	10,5	93,7
2006	1903	36,7	57,2	2,9	86,8	10,8	92,2
2007	1910	32,6	64,0	1,6	88,5	10,1	89,3
2008	1818	25,3	71,3	1,0	89,9	8,3	81,7
2009	1879	18,0	77,5	1,7	90,1	7,2	78,8
2010	2014	12,2	83,9	1,7	92,9	7,6	83,2
2011	1974	9,6	86,9	1,3	93,2	7,4	78,0
2012	2035	6,0	88,6	1,1	92,0		

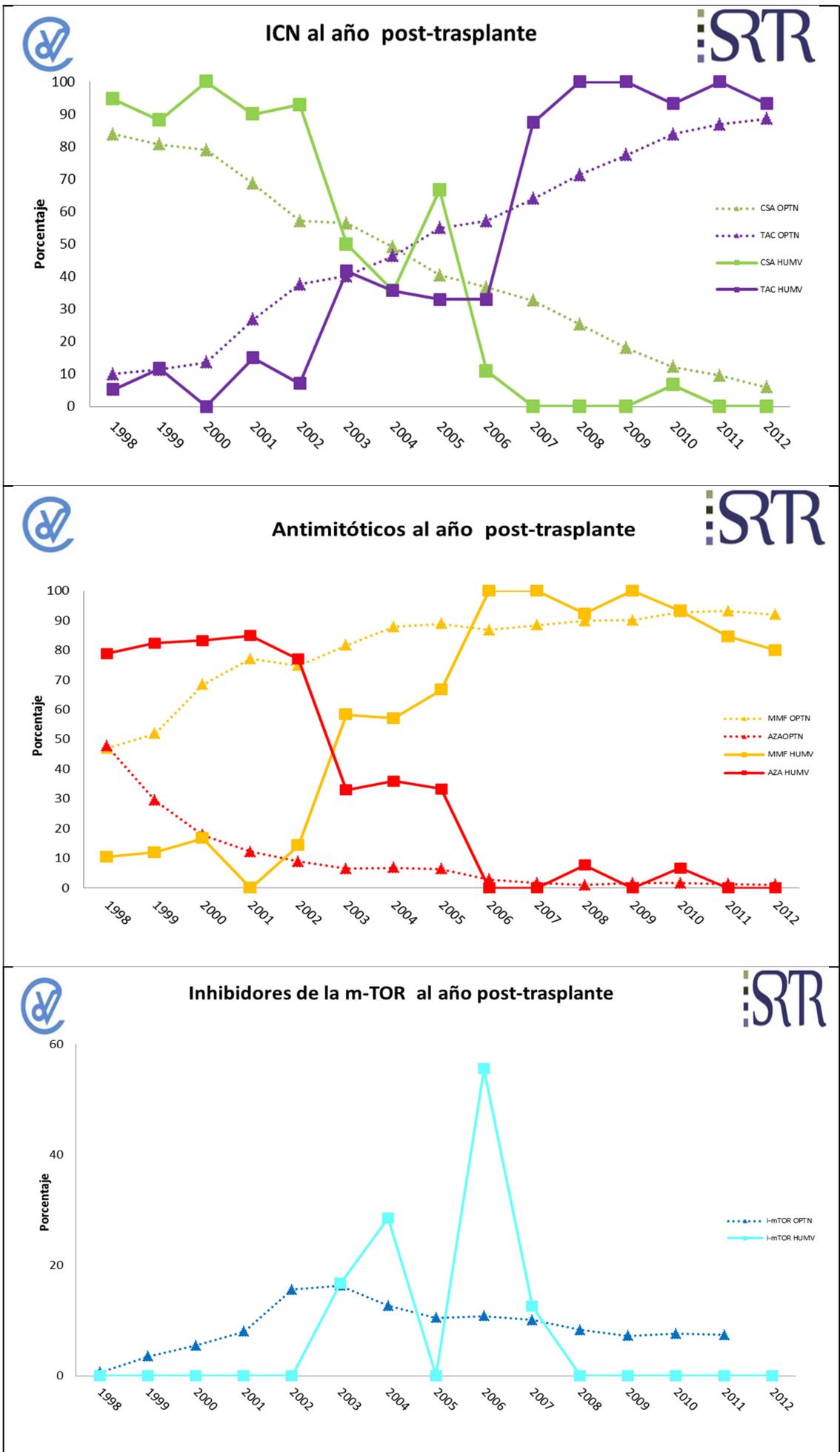
Global de la muestra, > 18 años

OPTN/SRTR: Organ Procurement and Transplantation Network/ Scientific Registry of Transplant Recipients of USA

En los datos de éste Registro, se aprecia la decreciente utilización de la Ciclosporina en favor del Tacrolimus. En 1994, la Ciclosporina se usaba en el 96% de los casos, descendiendo al 6% en 2012. El Tacrolimus, pasa de un 1,6% de utilización en 1994 a un 88,6% en 2012. La transición, de un Inhibidor de la Calcineurina a otro, se produce entre los años 2004 a 2006, al igual que en el Hospital Valdecilla ([Figura 23](#)).

A partir de 1998, el uso de Azatioprina va descendiendo: pasa de un 47% en 1998 hasta el 0% en 2008. El Micofenolato, sufre un curso inverso: en 1998 se usaba en un 47% de los casos y la cifra es ascendente en los años siguientes, alcanzando su máximo de utilización en 2010 (93,3% de los casos). La transición de Azatioprina a Micofenolato tiene lugar en el año 1998, donde el uso de ambos antimitóticos era del 47%. En el Hospital Valdecilla esta transición se produce 5 años más tarde (2003-) ([Figura 23](#)).

En EEUU se utilizaron Inhibidores de la mTOR en 1998 en el 0,6% de los casos. Su utilización máxima fue en 2003, usándose en el 16,7% de los casos. A partir de 2003 su uso va decreciendo hasta el 7,4% en 2011. En el Hospital Valdecilla, la utilización de los inhibidores de la mTOR, entre los años 2003 y 2008, fue mayor que en EEUU, llegando en 2004 a duplicar (12,5% en la OPTN/SRTR y 28,5% en HUMV), e incluso quintuplicar en 2006 (10,8% en la OPTN/SRTR y 55,5% en HUMV). En tanto que, en 2011, la utilización de los inhibidores de la mTOR en EEUU permanece estable en un 7,4%, en el Hospital Valdecilla dejó de utilizarse desde 2009 en el periodo del año post-trasplante. ([Figura 23](#)).



**Figura 23.** Evolución en la utilización de los diferentes fármacos inmunosupresores en el primer año post-trasplante cardíaco. Datos del Registro de la OPTN/SRTR entre 1998 y 2012<sup>70</sup> (% de “Casos”, en cada año).

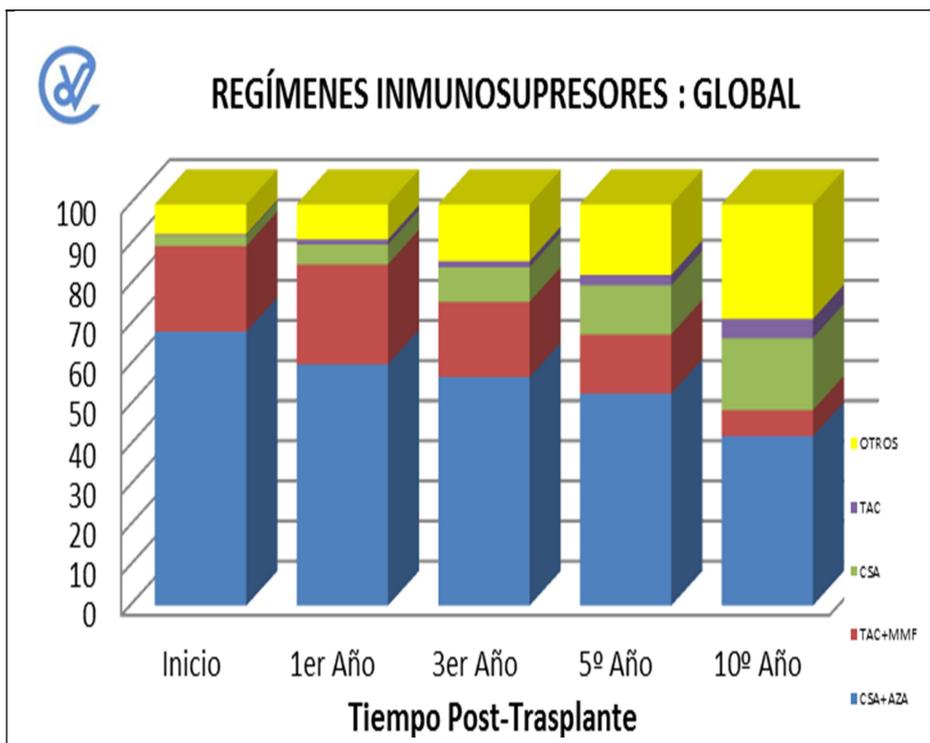
## 4. REGÍMENES INMUNOSUPRESORES

### 4.1. ANÁLISIS DE LOS REGIMENES INMUNOSUPRESORES EN EL HOSPITAL VALDECILLA (HUMV)

En éste estudio, se categorizan las combinaciones de fármacos inmunosupresores utilizados en el Hospital Valdecilla en función de los regímenes de uso mayoritario, lo que origina un total de 5 grupos (ver II. MATERIAL Y MÉTODOS [tabla 4](#)). Aún habida cuenta de las especificidades de la Prednisona, expuestas en diferentes apartados de este estudio, no obstante, en el análisis de estos grupos de regímenes inmunosupresores no se hace distinción de la asociación, o no, con dicho inmunosupresor (él análisis de la Prednisona se desarrolla en el apartado 5 de IV.RESULTADOS: “Inmunosupresión sin corticoides: retirada de corticoides en el Hospital Valdecilla”).

### ANÁLISIS EVOLUTIVO DE LOS REGÍMENES DE INMUNOSUPRESORES: MUESTRA GLOBAL

En la figura que sigue, aparecen representados los diversos regímenes inmunosupresores a corto, medio y largo plazo, tras el trasplante y en el Hospital Valdecilla.

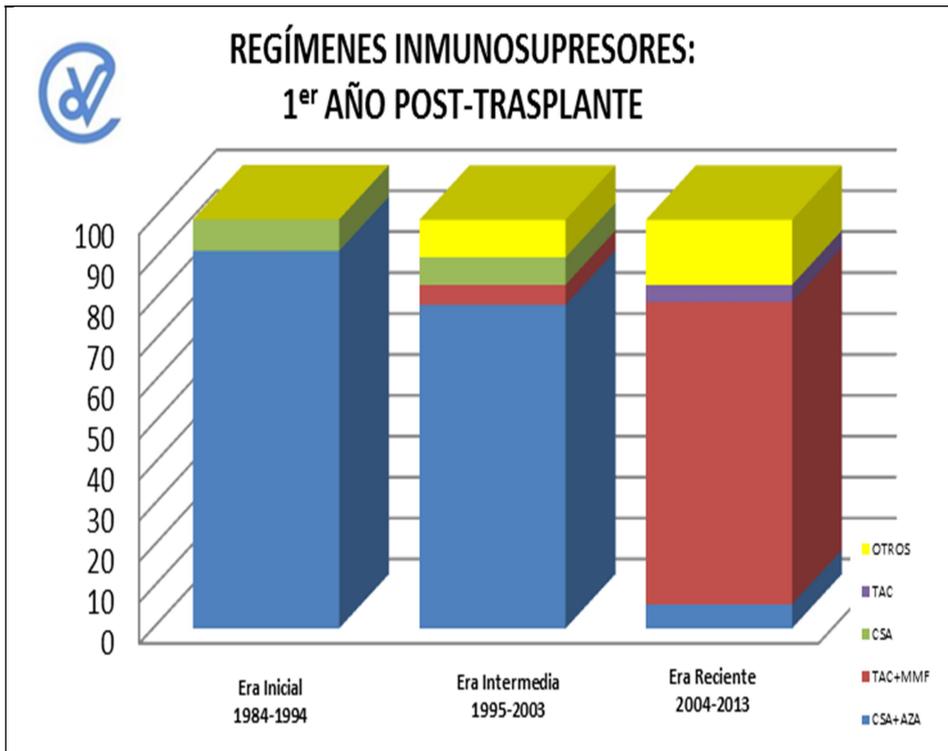


**Figura 24.** Regímenes inmunosupresores inmunosupresores a corto, medio y largo plazo tras el trasplante en el HUMV (% de "Casos", año post-trasplante). Asociación con prednisona: Inicio: 100% ; 1 año: 95,1% ; 3 año:30%; 5 año: 19,1% ; 10 año: 10,3%.

El régimen más empleado, en la serie de este estudio, es la combinación de Ciclosporina con Azatioprina: 68% como régimen de inicio, 60% al año post-trasplante, 57% a los tres años post-trasplante, 53% al quinto año post-trasplante y 40% al décimo año post-trasplante.

### REGÍMENES INMUNOSUPRESORES AL AÑO DEL TRASPLANTE SEGÚN LA ERA CRONOLÓGICA

En la siguiente figura se muestra una comparativa entre los regímenes inmunosupresores usados en el Hospital Valdecilla por Era cronológica y en el primer año post-trasplante.

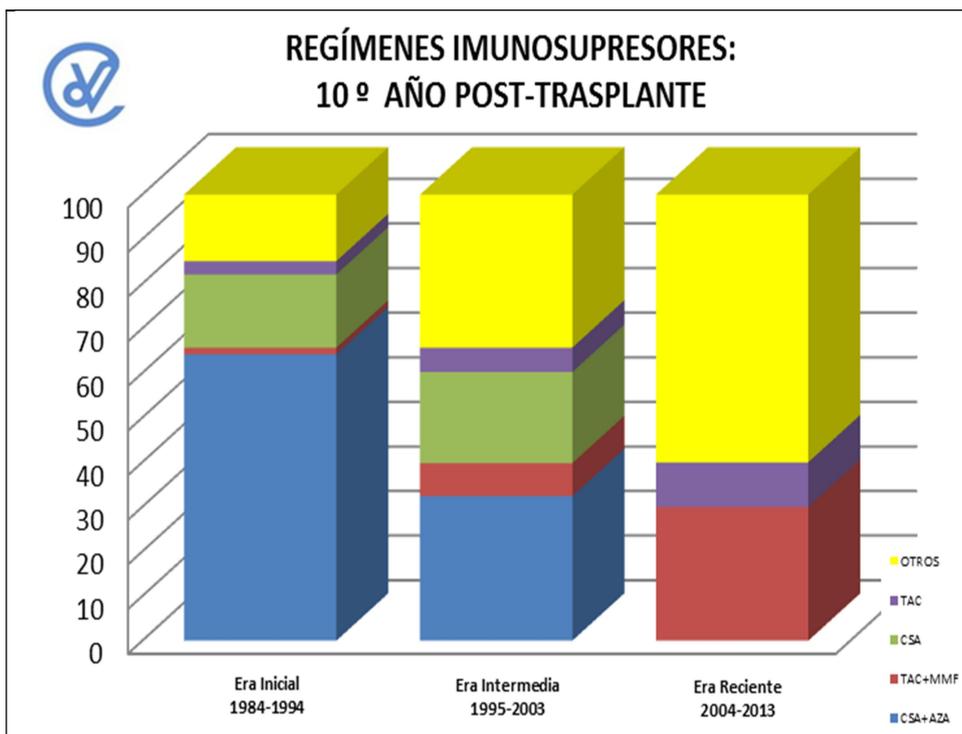


**Figura 25.** Regímenes inmunosupresores al año del trasplante según la era cronológica (% de “Casos”, en cada era). Asociación a Prednisona: Era Inicial: 97,1 %; Era Intermedia: 98,8%; Era Reciente: 88,2%

El gráfico muestra los cambios surgidos en los regímenes de mantenimiento con el paso del tiempo. Así, en la Era Inicial, el régimen utilizado en la inmunoterapia de mantenimiento al año post-trasplante era la Ciclosporina junto a la Azatioprina (80% de los casos). Aunque había otras opciones terapéuticas en España desde 1987 (Micofenolato Mofetilo) y 1991 (Tacrolimus), no se afianzaron en el Hospital Valdecilla hasta la Era Reciente. En la Era Reciente la combinación de Tacrolimus y Micofenolato Mofetilo se utilizó en el 74% de los casos.

### **REGÍMENES INMUNOSUPRESORES A LARGO PLAZO SEGÚN LA ERA CRONOLÓGICA**

En La siguiente figura se muestra una comparativa entre los regímenes inmunosupresores utilizados en el Hospital Valdecilla, por Era cronológica, y al décimo año post-trasplante.



**Figura 26.** Regímenes inmunosupresores al 10º año del trasplante según la era cronológica. Asociado a Prednisona (% de “Casos”, en cada era): Era Inicial: 12,4%; Era Intermedia: 14,1%; Era Reciente: 3,4%.

En este apartado se destaca la evolución de los regímenes en función de las características de los pacientes: los cambios en los fármacos inmunosupresores son consecuencia de la necesidad de adaptación a las condiciones intrínsecas de los pacientes tras el trasplante. A largo plazo, en el décimo año post-trasplante, aumenta el porcentaje de “Otros Regímenes”, debido a la necesidad de adaptar los regímenes de mantenimiento a las necesidades de cada paciente (insuficiencia renal, dislipemia, diabetes, etc.). Es a medio plazo, a partir del tercer año post-trasplante, cuando empieza a tener relevancia otras combinaciones de fármacos inmunosupresores (especialmente en la Era Reciente), que incluyen los regímenes con Inhibidores de la mTOR. Sin embargo, estas combinaciones individuales, presentan un tamaño muestral pequeño.

En el análisis por Eras, destaca la inversión en la utilización de régimen de Ciclosporina junto a la Azatioprina en la Era Inicial, por el régimen de Tacrolimus asociado a Micofenolato Mofetilo en la Era Reciente, tendencia que se observa en el momento de trasplante, y que continúa a lo largo de todos los periodos post-trasplante.

Del uso mayoritario de Ciclosporina junto a Azatioprina en las Eras Inicial e Intermedia tras el trasplante deriva que, a medio y largo plazo, aumente el régimen de monoterapia con Ciclosporina.

## **REGÍMENES MENOS FRECUENTES**

### **REGÍMENES CON INHIBIDORES DE LA mTOR**

El uso de los Inhibidores de la mTOR, en combinación con otros fármacos, es muy poco frecuente (sobre el 3 a 5% de los casos independientemente del momento post-trasplante analizado), siendo su uso más destacado en la Era Reciente, con unos porcentajes de utilización entre el 16 y el 20%, según el año post-trasplante.

### **RÉGIMEN DE CICLOSPORINA ASOCIADO A MICOFENOLATO MOFETILO**

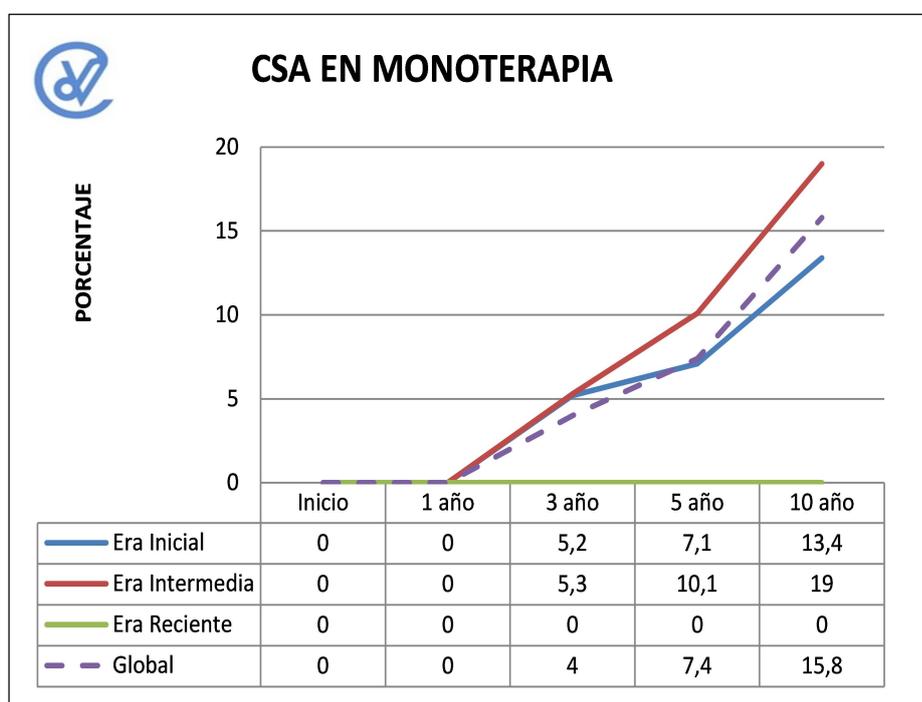
La utilización de este régimen alcanza al 7% de los casos al tercer año post-trasplante, al 9% de los casos al quinto año y al 13% de los casos al décimo año post-trasplante. Su uso se produce mayoritariamente en la Era Intermedia y Reciente.

### **RÉGIMEN DE TACROLIMUS ASOCIADO A AZATIOPRINA**

Esta combinación se utiliza más en la Era Intermedia y Reciente. Excepto al décimo año post-trasplante, que su utilización es sobre el 5,5% de los casos, éste régimen presenta utilización sobre menos del 5% en el resto de etapas del seguimiento.

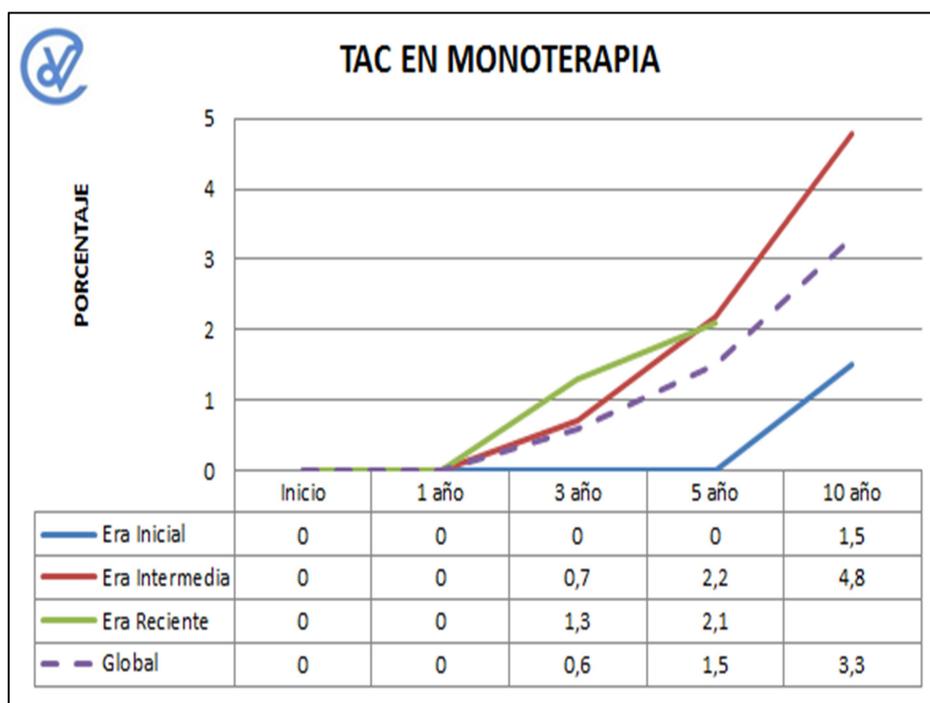
## REGÍMENES EN MONOTERAPIA

Los regímenes en monoterapia están presentes a medio y largo plazo tras el trasplante (a partir del tercer año post-trasplante). En las siguientes figuras se muestra el porcentaje de utilización de regímenes en monoterapia con Inhibidores de la Calcineurina en el Hospital Valdecilla, según la Era cronológica, y el tiempo de seguimiento.



**Figura 27.** Ciclosporina en monoterapia: utilización en el HUMV a través de las Eras cronológicas (% de “Casos”, año post-trasplante)

Estos fármacos, en monoterapia, siguen un curso evolutivo inverso. La Ciclosporina, en monoterapia, es muy utilizada a partir del tercer año post-trasplante en la Era Inicial e Intermedia, alcanzado a largo plazo empleo en el 13,4% y 19% de los casos, respectivamente.



**Figura28.** Tacrolimus en monoterapia: utilización en el HUMV a través de las Eras cronológicas (% de “Casos”, año post-trasplante).  
 No se aportan los datos del uso de Tacrolimus en monoterapia al décimo año de trasplante en el grupo Era Reciente por el reducido número de casos disponibles.

El Tacrolimus se usa en un porcentaje alrededor del 1% de los casos a partir del tercer año post-trasplante en las Eras Intermedia y Reciente. A partir del quinto y décimo año post-trasplante, su utilización como fármaco en monoterapia aumenta ligeramente, y alcanza porcentajes de utilización alrededor de sobre el 2-5% de los casos, según el momento post-trasplante.

De cualquier forma, las tasas de utilización de Ciclosporina (19% de los casos al décimo año del seguimiento en la Era Intermedia) en monoterapia, son mayores que las del Tacrolimus (5% de los casos al quinto año del seguimiento en la Era Intermedia).

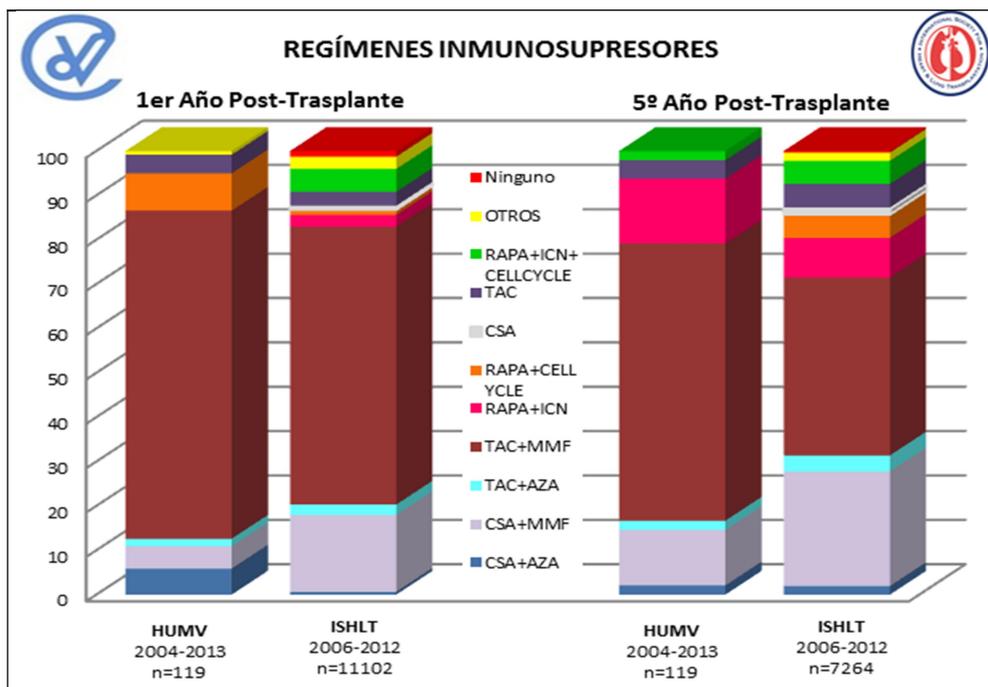
## **4.2. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL HOSPITAL VALDECILLA (HUMV) Y EL REGISTRO INTERNACIONAL (ISHLT): REGÍMENES DE MANTENIMIENTO EN LA ERA RECIENTE.**

A este respecto, están disponibles en el Registro de la ISHLT de 2013<sup>81</sup> datos entre los años 2006 y 2012, que se comparan con los datos del Hospital Valdecilla en la Era Reciente (entre 2004 y 2013). Los regímenes se categorizan según se muestra en la [Tabla 4](#) (II. MATERIAL Y MÉTODOS).

Los regímenes se analizan independientemente de su asociación, o no, a Prednisona (el análisis de la Prednisona se desarrolla en el apartado 5 de IV.RESULTADOS: “Inmunosupresión sin corticoides: retirada de corticoides en el Hospital Valdecilla”).

### **COMPARATIVA CON LA MUESTRA GLOBAL DEL REGISTRO INTERNACIONAL (ISHLT)**

En la siguiente figura se muestra los diferentes regímenes al primer y quinto año post-trasplante.



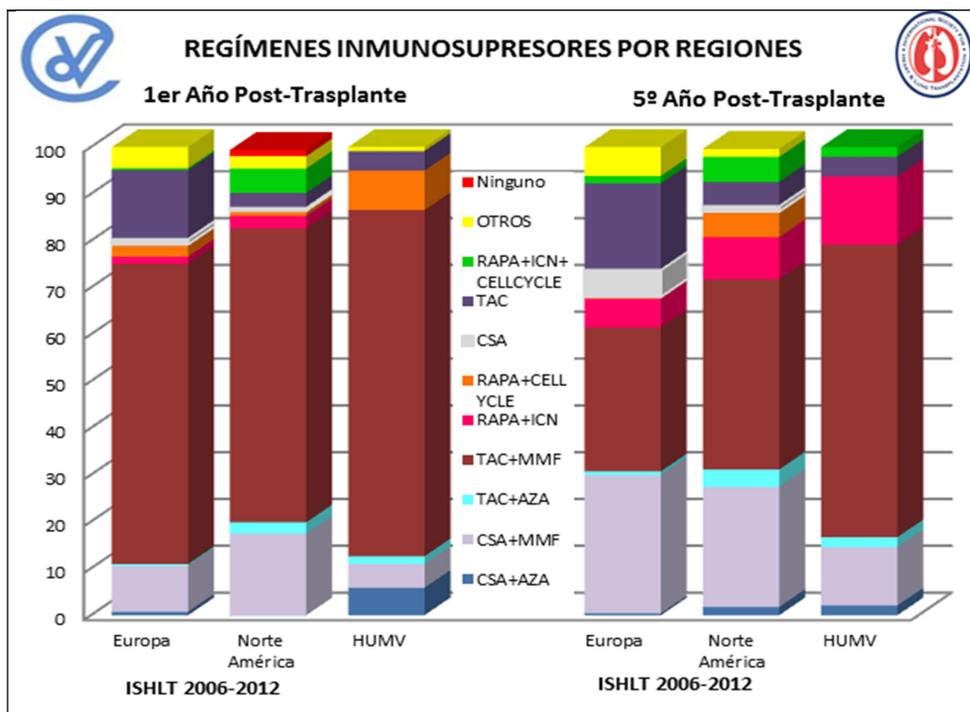
**Figura 29.** Regímenes de mantenimiento en la Era Reciente: comparativa entre HUMV e ISHLT<sup>81</sup> (% “Casos, Estudio). **Asociación a Prednisona:** ISHLT: 1 año post-trasplante: 89%, 5º año post-trasplante: 45%; **HUMV:** 1 año post-trasplante: 88,2%, 5º año post-trasplante: 11,8%.

Se aprecia al año del trasplante que la asociación de Tacrolimus con Micofenolato Mofetilo es la de mayor utilización, apareciendo en el Hospital Valdecilla en el 73% de los casos, y en el 63% según los datos que aporta el Registro de la ISHLT.

La asociación de Tacrolimus con Micofenolato Mofetilo continúa siendo la más utilizada al quinto año post-trasplante (62% HUMV y 40 % ISHLT). Al quinto año post-trasplante aparece en ambas muestras “Otros Regímenes” en los que se utilizan los Inhibidores de la mTOR (17% HUMV y 20% ISHLT).

### **COMPARATIVA CON EL REGISTRO INTERNACIONAL (ISHLT): MUESTRA DIVIDIDA POR REGIONES**

En la siguiente figura, se muestran los diferentes regímenes a los años primero y quinto post-trasplante en las diferentes regiones, comparando a los casos correspondientes a pacientes con seguimiento entre 2006 y 2012 en el Registro de la ISHLT, y con los de la Era Reciente de la muestra del estudio.



**Figura 30.** Regímenes de mantenimiento en la Era Reciente según la región geográfica: comparativa entre HUMV e ISHLT<sup>81</sup> (% "Casos", Región geográfica). **Asociación Prednisona: ISHLT:** 1 año post-trasplante: 89%, 5º año post-trasplante: 54%; **HUMV:** 1 año post-trasplante: 88,2%, 5º año post-trasplante: 11,8% .

Al año post-trasplante, en todas las regiones, el régimen más utilizado en Era Reciente ha sido el Tacrolimus junto a Micofenolato Mofetilo (Norte América 63%, Europa 65%). En el Hospital Valdecilla, el porcentaje de utilización de esta combinación (74% de los casos) es un 10% mayor que en el resto de regiones. Los regímenes con Inhibidor de la mTOR son: 6,8% en Europa, 10,2% en Norte América y un 8,4% en la serie del estudio.

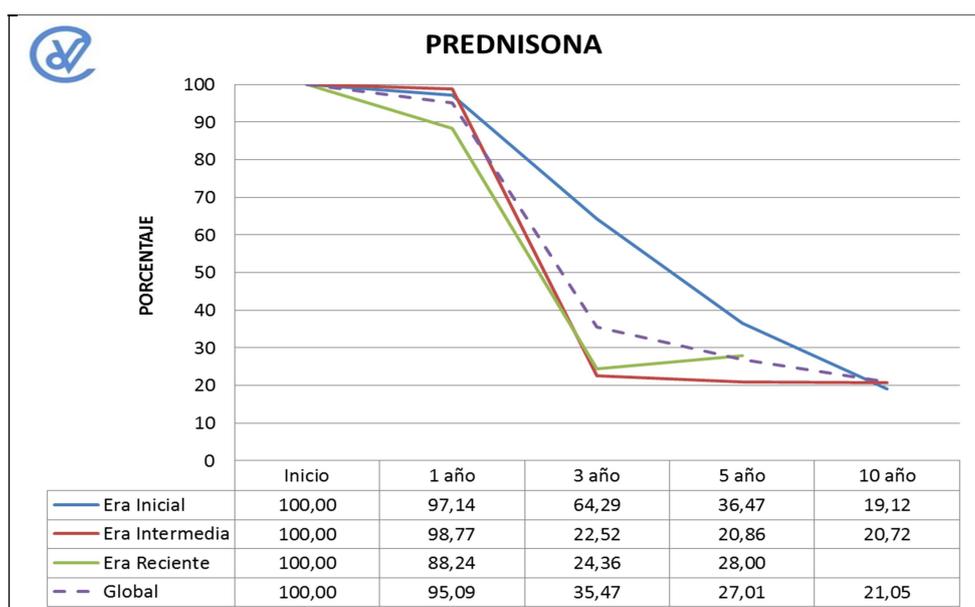
Al quinto año post-trasplante, en todas las regiones, se observa la misma tendencia: aumento del uso de regímenes con Inhibidores de la mTOR (Europa 20%, Norte América 22% y HUMV 16,7%) y regímenes en monoterapia con Inhibidores de la Calcineurina.

## 5. INMUNOSUPRESIÓN SIN CORTICOIDES: RETIRADA DE CORTICOIDES EN EL HOSPITAL VALDECILLA (HUMV)

Dentro de los fármacos inmunosupresores, los corticoides tienen la característica específica de que, una vez superados los períodos iniciales post-trasplante, se recomienda su retirada de forma sistemática en aquellos pacientes con bajo riesgo de rechazo.

### 5.1. RETIRADA DE CORTICOIDES EN EL HOSPITAL VALDECILLA (HUMV)

En la siguiente figura se muestra la evolución de la utilización de la Prednisona en la inmunosupresión, de inicio y de mantenimiento, en el Hospital Valdecilla.



**Figura 31.** Prednisona: utilización a través de las eras cronológicas (% de "Casos", año post-trasplante).

No se aportan los datos del uso de Prednisona al décimo año de trasplante en el grupo Era Reciente por el reducido número de casos disponibles.

Del gráfico se desprende que la tendencia es a suspender la corticoterapia partir del año del trasplante. Según la era cronológica observada, esta suspensión tiene lugar en diferentes momentos. Así en la Era Inicial se produce entre el primer y tercer año y en Era Intermedia y Reciente tras el primer año post-trasplante.

En la Era Inicial, al tercer año post-trasplante, un 60% de los casos están tratados con corticoides, en tanto que en la Era Intermedia y Reciente sólo es un 20%.

A largo plazo (al décimo año post-trasplante), el porcentaje de regímenes con Prednisona es muy igualado en las diferentes eras cronológicas (20% de los casos aproximadamente).

El tiempo de tratamiento con corticoides resulta de  $37,7 \pm 31,7$  meses en la serie global. La duración del tratamiento según la era cronológica resulta de:  $54,2 \pm 33,4$  meses en la Era Inicial,  $34,6 \pm 31,6$  meses en la Era Intermedia y  $27,3 \pm 24$  meses en la Era Reciente ( $p=0,00$ ).

## 5.2. REINTRODUCCIÓN DE CORTICOIDES EN EL HOSPITAL VALDECILLA (HUMV)

En el estudio se detecta que, una vez suspendidos los corticoides, fueron reintroducidos en 71 casos (18,3%). En el análisis por eras, en la Era Inicial se reintrodujeron en 21 casos (21%), en la Intermedia en 39 casos (23,9%) y en la Reciente en 11 casos (9,2%), siendo el dato estadísticamente significativo ( $p 0,015$ ).

En la siguiente tabla (Tabla 8) se detalla el tiempo en meses que estuvieron los pacientes en tratamiento con Prednisona, hasta la primera suspensión del corticoide (1ª etapa), después de su reintroducción y el tiempo total, en función de las eras.

**Tabla 8.** Duración de la terapia con prednisona en meses en el HUMV.

	Era Inicial 1984-1994 n= 105	Era Intermedia 1995-2003 N=163	Era Reciente 2004-2013 N=119	P*	GLOBAL N=387
<b>1ª Etapa</b>	54,2±33,4	34,6±31,6	27,3±24	0,000	37,7±31,7
<b>Reintroducción</b>	74,9±61,4	62±43,7	58,6±36,3	0,000	65,3±48,4
<b>Tiempo total</b>	69,2±50,2	49,4±44,4	32,8±30,7	0,629	49,7±44,6

El tiempo total de tratamiento corticoideo, incluidos tanto los pacientes sobre los que se suspendió el tratamiento definitivamente, como aquellos sobre los que se reintrodujo tratamiento con corticoides, resulta de  $49,7 \pm 44,6$  meses.

En aquellos casos a los que se les reintrodujo la Prednisona, estuvieron un total de  $65,3 \pm 48,4$  meses en tratamiento con éste fármaco.

De la muestra del estudio, al final del seguimiento, se logra finalmente la retirada de los corticoides en un 74,4% de los casos (73,3% en la Era Inicial, 70,1% en la Era Intermedia y un 68,9% en la Era Reciente ( $p=0,410$ )).

### 5.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA RETIRADA DE CORTICOIDES ENTRE EL HOSPITAL VALDECILLA (HUMV) Y OTROS REGISTROS NACIONALES (RETC, RESTCO) E INTERNACIONALES (ISHLT)

Del Registro de la ISHLT de 2013<sup>81</sup> se desprende que un 20% de los casos quedan libres de Prednisona al año post-trasplante.

Según datos del último Registro de la ISHLT en 2015<sup>43</sup>, el porcentaje de casos que continúa con tratamiento corticoideo es el 79,1% al año y el 47,6% a los 5 años. Sin embargo, cabe destacar una tendencia positiva en favor de la reducción ya que, en el Registro de la ISHLT 2010<sup>78</sup>, éste porcentaje asciende al 86,3% y al 52% al año y al quinto año post-trasplante respectivamente.

Según el XXVI informe del RETC (1984-2014)<sup>44</sup>, en un seguimiento promedio de 7 años, el 61,6% del total de los casos de la serie siguen bajo tratamiento con corticoides en ese período.

Por otra parte, de una encuesta multicéntrica realizada en España en 2011<sup>45</sup>, se deduce que tan sólo en el 21,5% de los centros se consigue retirar los corticoides en todos los casos, en tanto que en el resto de centros sólo se lleva a cabo la retirada en determinados casos seleccionados. Al año post-trasplante, únicamente el 19% de los centros lograron retirar los corticoides en más de la mitad de sus casos.

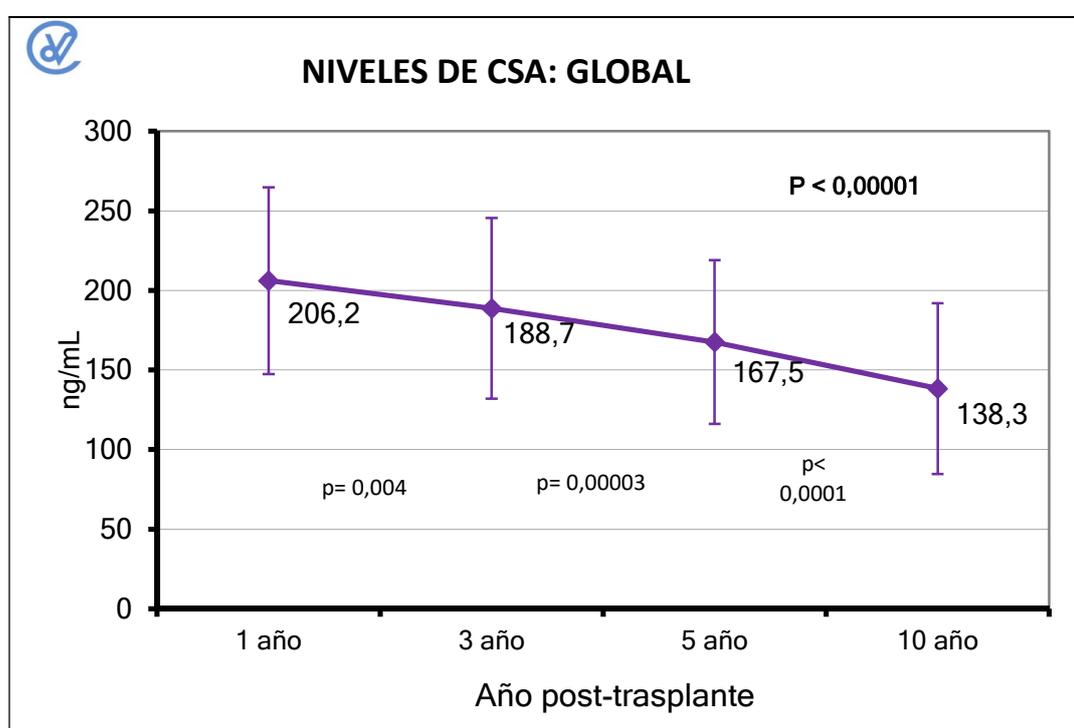
Del estudio RESTCO<sup>72</sup> se extrae que sólo en el tratamiento del 9,9% de los trasplantados se había eliminado los corticoides al año post-trasplante cardíaco, y que sólo en un 28% de los casos se retira los corticoides en algún momento del período de los cinco primeros años post-trasplante.

## 6. ANÁLISIS DE LA INTENSIDAD DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN EL HOSPITAL VALDECILLA (HUMV).

### 6.1. CICLOSPORINA

#### EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES: MUESTRA GLOBAL

A continuación se detalla los estadísticos descriptivos de niveles de Ciclosporina para el global de la muestra del estudio, según el año de seguimiento post-trasplante.



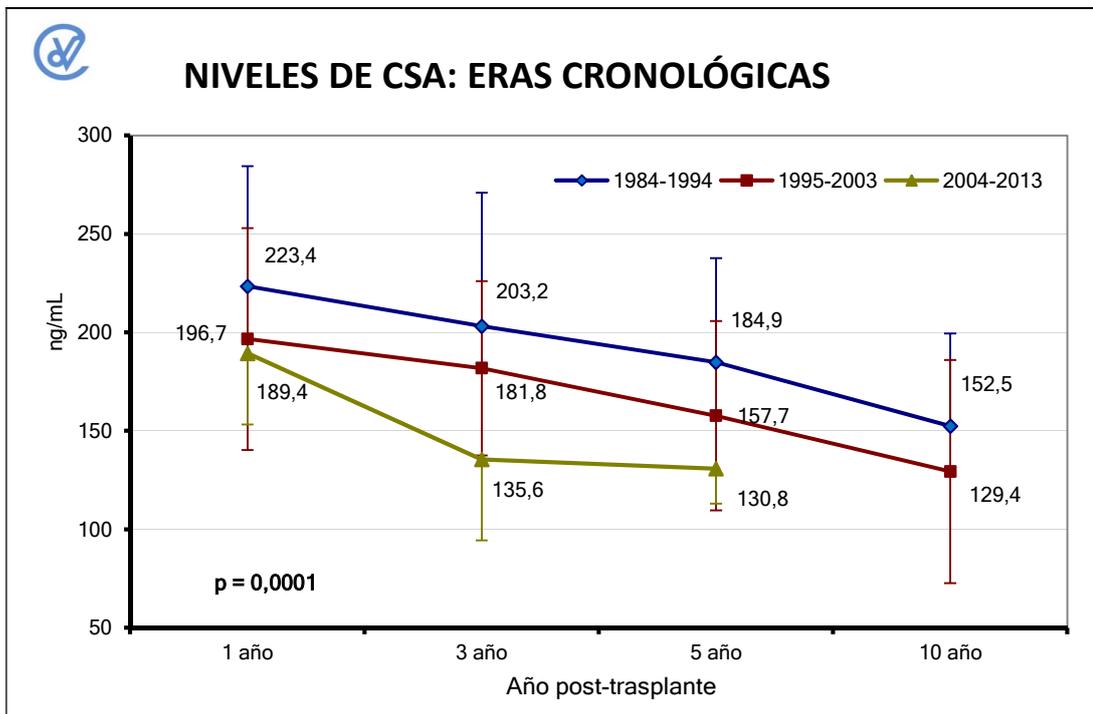
**Figura 32.** Evolución de los niveles de Ciclosporina en la muestra global en las diferentes etapas del seguimiento post-trasplante.

Se observa un descenso muy significativo de la media del nivel de Ciclosporina a lo largo del seguimiento, del orden de 20-30 ng/mL por cada intervalo de seguimiento. Las diferencias, en los niveles del fármaco, son estadísticamente significativas.

Comparando los datos de los niveles del fármaco en cada período, con los del primer año post-trasplante, se observa un descenso de: 17 ng/mL al tercer año, casi 40 ng/mL en el quinto año y 68 ng/mL al décimo año post-trasplante.

### EVOLUCIÓN EN LOS NIVELES POR ERAS CRONOLÓGICAS

En la siguiente Figura se muestran las medias y desviaciones estándar de los niveles de Ciclosporina (ng/mL) por Eras, según años de seguimiento post-trasplante.



**Figura 33.** Evolución de los niveles de Ciclosporina según la era cronológica en las diferentes etapas del seguimiento post-trasplante.

Diferencias globales entre los tiempos:  $p < 0,00001$ ; Diferencias globales entre los eras:  $p < 0,00001$ ;

Interacción (diferencia de pendientes de los eras):  $p = 0,431$

Se omite el valor del 10º año del Era Reciente (2004-2013)  $n=3$

En los tres grupos, se pone de manifiesto una disminución de los niveles del fármaco conforme aumenta el tiempo post-trasplante. Los niveles promedio a lo largo del tiempo son diferentes en cada una de las Eras: mayores en la Era Inicial respecto de la Intermedia y de esta respecto de la Reciente. Esto indica que, independientemente de la Era, los niveles de Ciclosporina se reducen globalmente a lo

largo de los años. Las diferencias entre Eras son debidas a reducción de las dosis al inicio.

En la siguiente figura se muestran las diferencias en los niveles de Ciclosporina (ng/mL) de una era cronológica a otra.

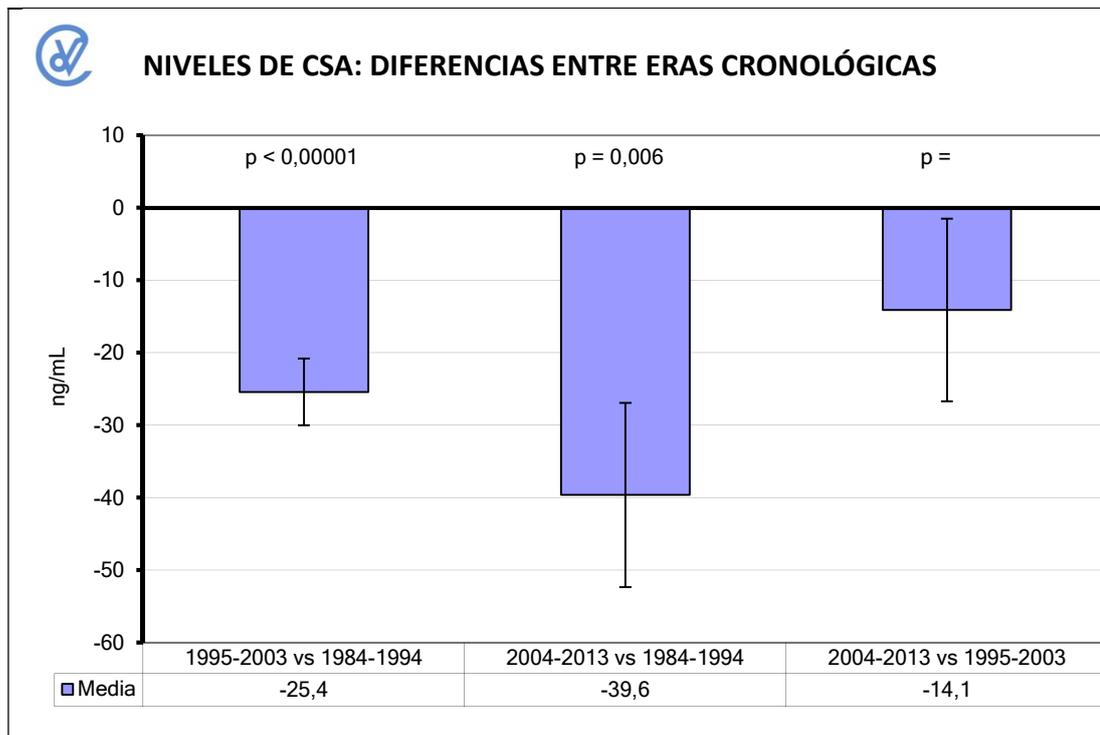


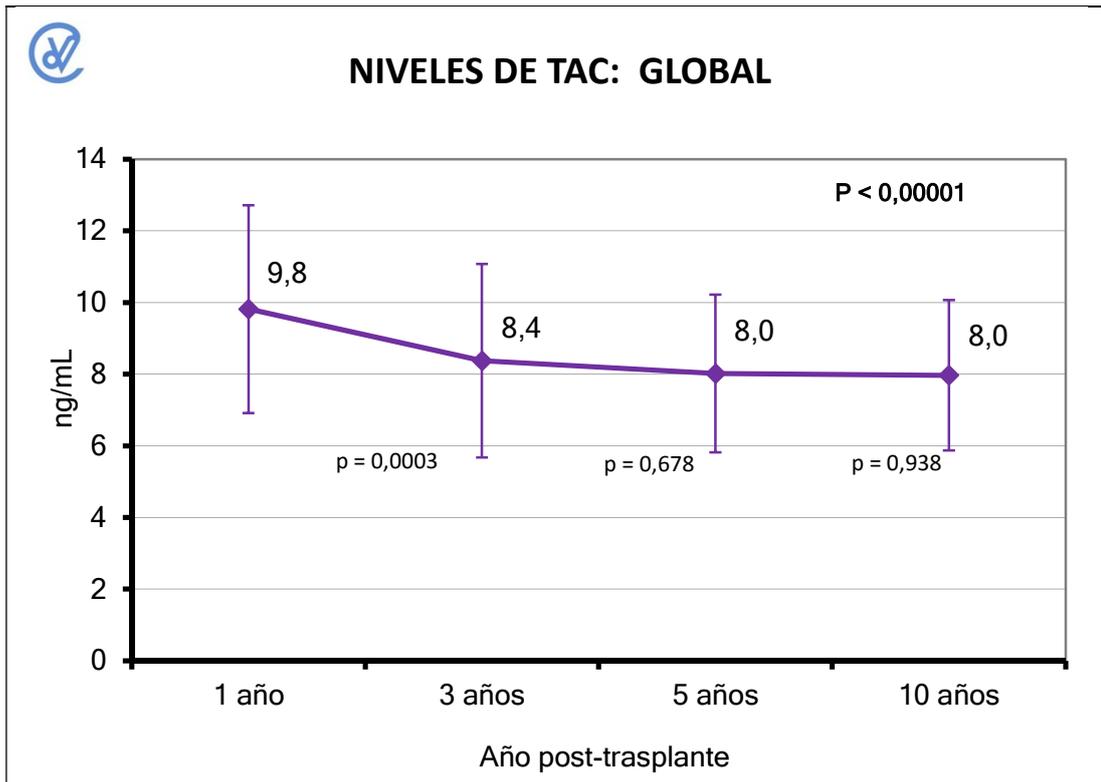
Figura 34. Diferencias en los niveles de Ciclosporina (ng/mL) entre eras.

La mayor diferencia se establece entre la Era Reciente y la Inicial, con un descenso de 39,6 ng/mL en los niveles de Ciclosporina.

## 6.2. TACROLIMUS

### EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES: MUESTRA GLOBAL

A continuación se detallan los estadísticos descriptivos para niveles de Tacrolimus para el global de las eras según años de seguimiento post-trasplante.



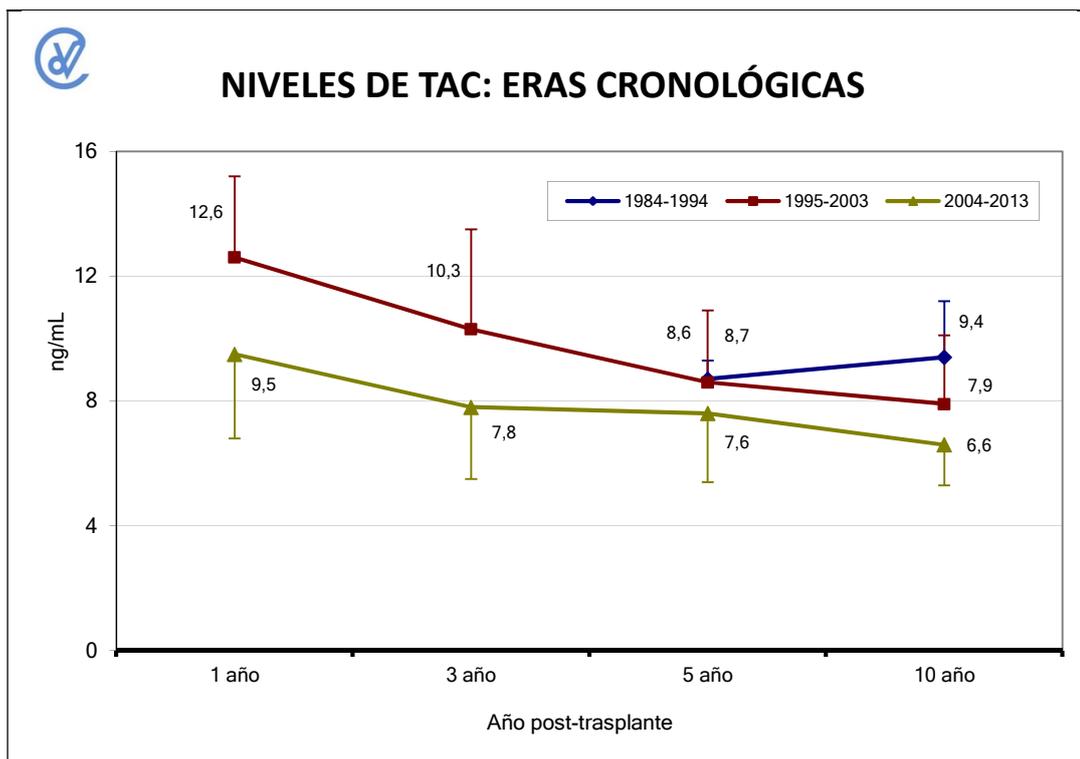
**Figura 35.** Evolución de los niveles de Tacrolimus en la muestra global en las diferentes etapas del seguimiento post-trasplante.

Al año post-trasplante, el nivel de Tacrolimus se sitúa en 9,8 ng/ml, descendiendo al tercero, quinto y décimo año del seguimiento post-trasplante, a 8 ng/ml.

Comparando, respecto del primer año post-trasplante, los niveles de Tacrolimus descendieron: 1,4 ng/mL al tercer año, casi 2 ng/mL en el quinto año y 2,8 ng/mL al décimo año.

### **EVOLUCIÓN EN LOS NIVELES POR ERAS CRONOLÓGICAS**

En la siguiente figura se muestran las medias y desviaciones estándar de los niveles de Tacrolimus (ng/mL) por Eras, según años de seguimiento post-trasplante.



**Figura 36.** Evolución de los niveles de Tacrolimus según la era cronológica en las diferentes etapas del seguimiento post-trasplante.

Diferencias globales entre los tiempos:  $p < 0,00001$ ; Diferencias globales entre los eras:  $p = 0,001$ ;

Interacción (diferencia de pendientes de los eras):  $p = 0,041$

Se ha eliminado 1º y 3º año de la Era Inicial (1984-1994) debido al pequeño tamaño muestral

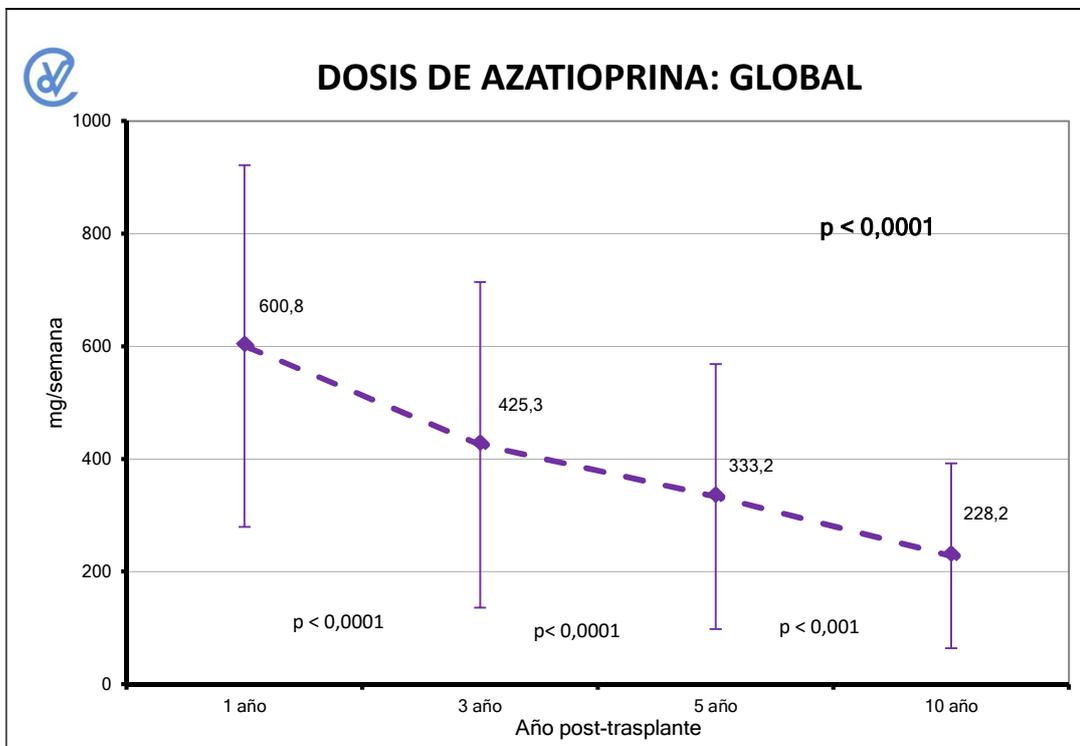
Se observan diferencias significativas en los niveles de Tacrolimus analizados en los años post-trasplante, y tanto por eras como por periodos del seguimiento. Si se analizan las diferencias entre Eras, se observa que, en la Era Inicial, el Tacrolimus se introduce a partir del 5º año post-trasplante, aun así se observa también que el nivel de Tacrolimus resulta bastante más elevado en todas las etapas del seguimiento en la Era Inicial respecto de la Era Intermedia o Era Reciente. La mejor evaluación de las diferencias en los niveles del fármaco pone en evidencia, en la comparación entre la Era Intermedia y la Reciente (las líneas son casi paralelas), un descenso en la dosis al año del trasplante y en ambos casos ( $p = 0,001$ ).

El mayor descenso en los niveles de Tacrolimus aparece comparando la Era Reciente con la Intermedia: en la Era Reciente los niveles son alrededor de 2,1 ng/mL inferiores a los niveles de la Era Intermedia ( $p = 0,001$ ).

### 6.3. AZATIOPRINA

#### **EVOLUCIÓN EN LA DOSIFICACIÓN: MUESTRA GLOBAL**

A continuación se detallan los estadísticos descriptivos, para la dosis de Azatioprina, para el global de las Eras y según años de seguimiento post-trasplante.



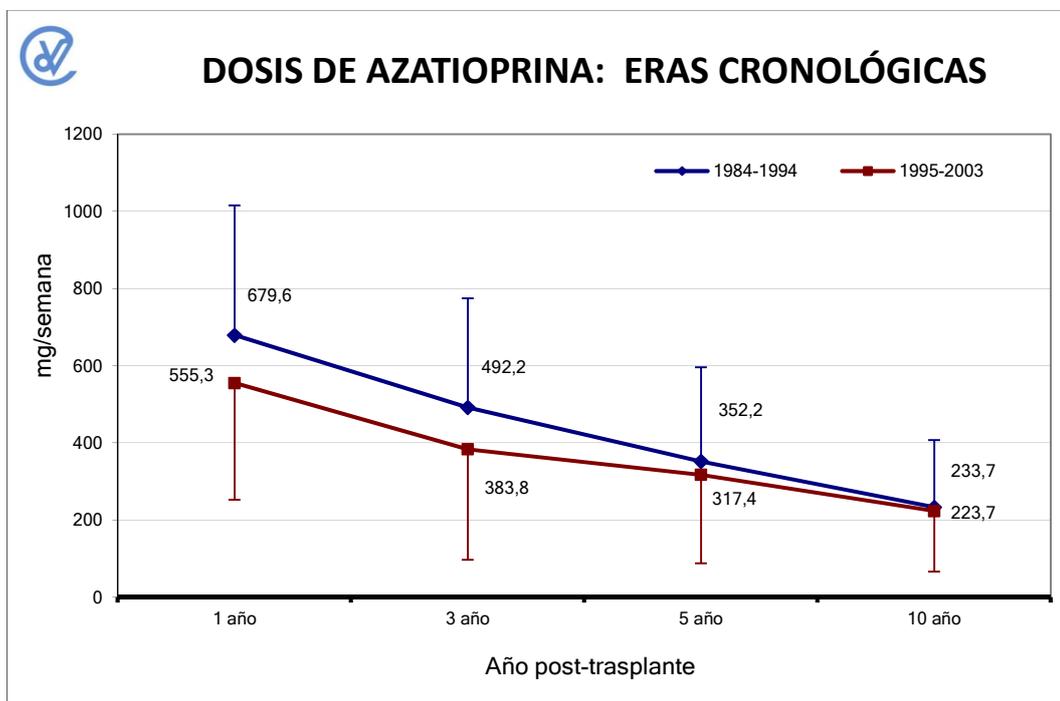
**Figura 37.** Evolución de la dosis de Azatioprina en la muestra global en las diferentes etapas del seguimiento post-trasplante.

Se observa un descenso, en la media del nivel de la dosis semanal de Azatioprina, y a lo largo del seguimiento, siendo las diferencias en las dosis estadísticamente significativas.

El descenso de la dosis de Azatioprina, respecto al primer año del seguimiento, es de 174,4 mg/semanales al tercer año, 232 mg/semanales en el quinto año y 369 mg/semanales, aproximadamente, al décimo año post-trasplante.

## **EVOLUCIÓN DE LA DOSIFICACIÓN POR ERAS CRONOLÓGICAS**

En la siguiente figura se muestran las medias y desviaciones estándar de la dosis de Azatioprina (mg/semanales) por Eras.



**Figura 38.** Evolución de las dosis de Azatioprina según la era cronológica en las diferentes etapas del seguimiento post-trasplante.

Diferencias globales entre los tiempos:  $p < 0,00001$  Diferencias globales entre los eras:  $p = 0,016$ ;

Interacción (diferencia de pendientes de los eras):  $p = 0,019$

Se ha eliminado la era 2004-2013 debido al pequeño tamaño muestral.

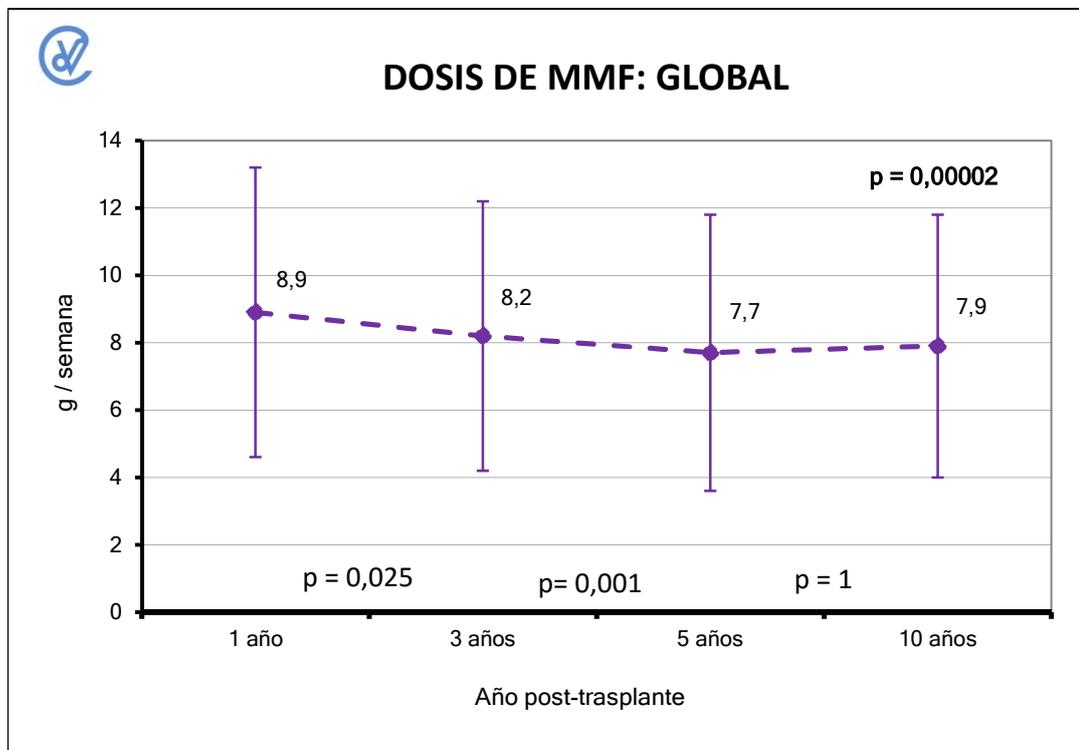
Se aprecia disminución de la dosis, entre la Era Inicial y la Intermedia, con el paso del tiempo. Las dosis promedio son diferentes entre las Eras al primer y tercer año post-trasplante. Sin embargo, al quinto y décimo año post-trasplante, las dosis promedio de Azatioprina administradas semanalmente son prácticamente iguales.

El promedio de dosis de Azatioprina resulta ser 70,5 mg/semana inferior en la Era Intermedia respecto a la Era Inicial ( $p = 0,047$ ).

#### 6.4. MICOFENOLATO

#### EVOLUCIÓN DE LA DOSIFICACIÓN: MUESTRA GLOBAL

A continuación, se detallan los estadísticos descriptivos, en la dosis de Micofenolato Mofetilo, para el global de la muestra y para Eras por etapa de seguimiento post-trasplante.



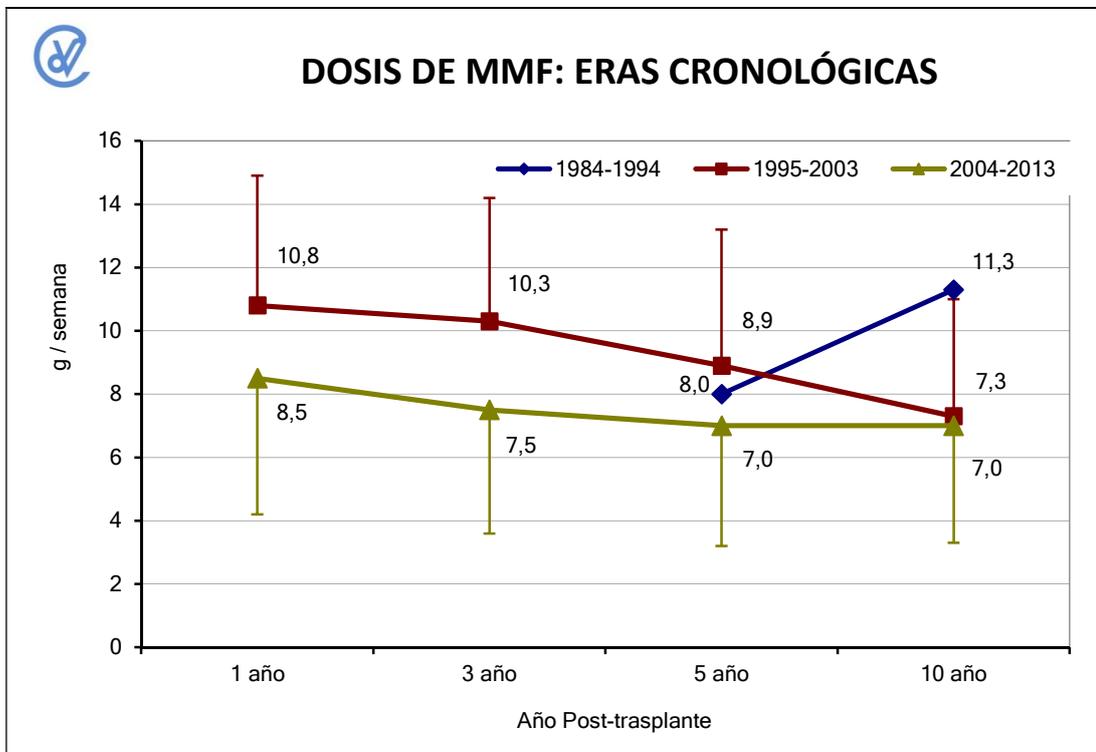
**Figura39.** Evolución de la dosis de Micofenolato en la muestra global en las diferentes etapas del seguimiento post-trasplante.

La media de la dosis semanal de Micofenolato Mofetilo, se aprecia va descendiendo a lo largo del seguimiento post-trasplante, excepto al décimo año del seguimiento que es ligeramente mayor que en el quinto año pos-trasplante.

Comparando, con el primer año post-trasplante, las dosis descendieron: 0,8 g/semanales al tercer año, 2,3 mg/semanales en el quinto año y 1,8 mg/semanales, aproximadamente, al décimo año post-trasplante.

## EVOLUCIÓN DE LA DOSIFICACIÓN POR ERAS CRONOLÓGICAS

En la siguiente figura se muestran las medias y desviaciones estándar, de la dosis de Micofenolato Mofetilo (g/semanales), por Era cronológica y etapa de seguimiento post-trasplante.



**Figura 40.** Evolución de la dosis de Micofenolato según la era cronológica en las diferentes etapas del seguimiento post-trasplante.

Diferencias globales entre los tiempos:  $p < 0,00001$ ; Diferencias globales entre los grupos:  $p = 0,0006$ ;

Interacción (diferencia de pendientes de los grupos):  $p = 0,051$

Se ha eliminado 1º y 3º año del grupo 1984-1994 debido al pequeño tamaño muestral

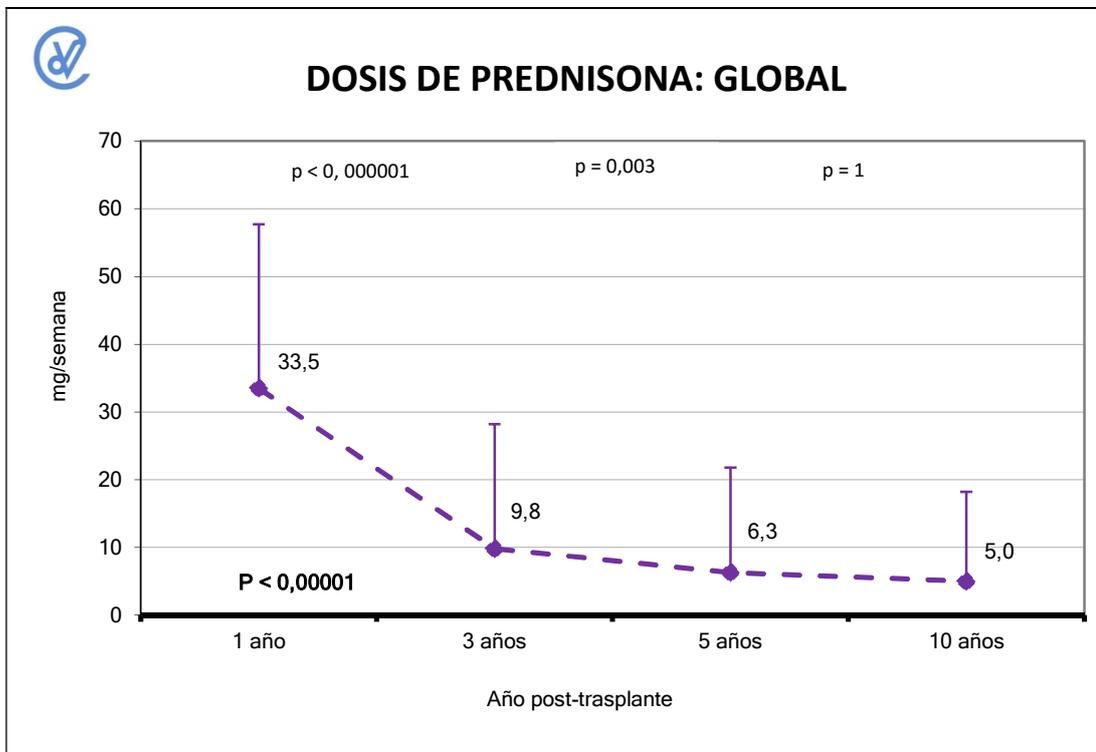
En las Eras intermedia y Reciente se observa disminución de la dosis post-trasplante. Las diferencias se establecen en la dosis a corto plazo, manteniendo posteriormente un curso paralelo entre Eras.

El promedio de dosis de Micofenolato, es 2,1 g/semana inferior en la Era Reciente respecto a la Era Intermedia ( $p = 0,019$ ).

## 6.5. PREDNISONA

### EVOLUCIÓN DE LA DOSIFICACIÓN: MUESTRA GLOBAL

A continuación se detallan los estadísticos descriptivos, en la dosis de Prednisona, para el global de las Eras en cada año del seguimiento post-trasplante.

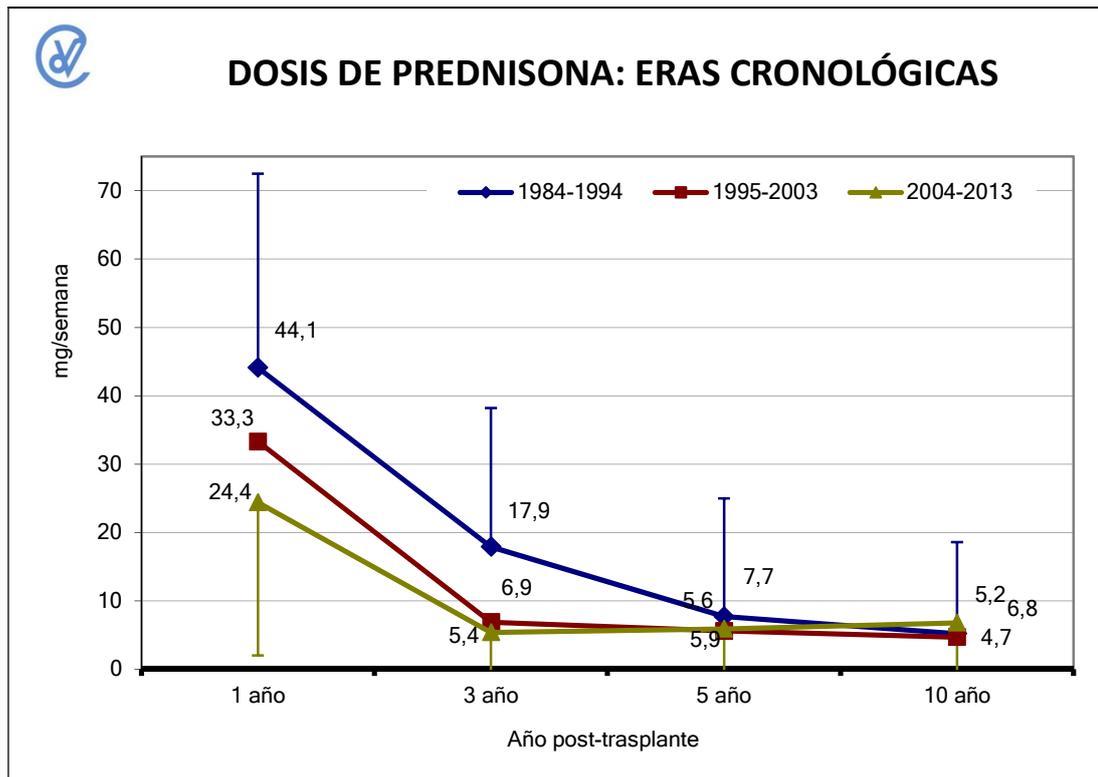


**Figura 41.** Evolución de la dosis de Prednisona en la muestra global en las diferentes etapas del seguimiento post-trasplante.

La media de la dosis semanal de Prednisona desciende significativamente a lo largo de los años del seguimiento post-trasplante. Las diferencias son significativas sólo para los descensos producidos entre el primer y tercer año, y entre el tercer y quinto año post-trasplante.

## EVOLUCIÓN DE LA DOSIFICACIÓN POR ERAS CRONOLÓGICAS

En la siguiente figura se muestran las medias y desviaciones estándar, en la dosis de Prednisona (mg/semanales), por Era cronológica y años de seguimiento post-trasplante.



**Figura 42.** Evolución de la dosis de Prednisona según la era cronológica en las diferentes etapas del seguimiento post-trasplante.

Diferencias globales entre los tiempos:  $p < 0,000001$ ; Diferencias globales entre los grupos:  $p = 0,00002$ ;  
Interacción (diferencia de pendientes de los grupos):  $p = 0,000001$

Se observa un descenso significativo de la dosis semanal de Prednisona entre el primer y tercer año post-trasplante y para todas las Eras. La pendiente de la curva de descenso es superior en la Era Inicial a partir del primer año post-trasplante, siendo significativamente superior a la de las otras dos Eras.

En la siguiente figura se muestra las diferencias, en la dosis de Prednisona promedio (mg/semanales), de una Era cronológica a otra.

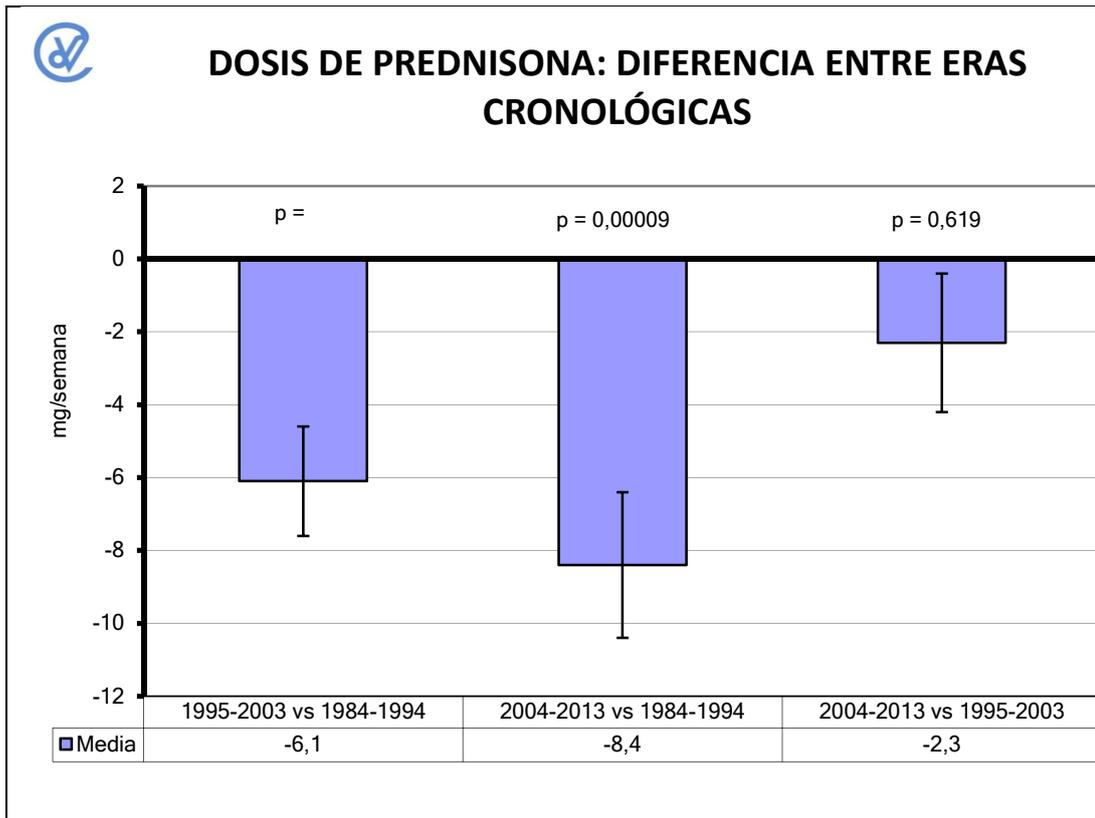


Figura 43. Diferencias en la dosis de Prednisona (mg/semana) entre eras.

En las tres Eras se aprecia un gran descenso en la dosis de Prednisona: de 6 mg/semanales en la Era Intermedia respecto de la Inicial y de 2,3 mg en la Reciente respecto de la Intermedia. El mayor descenso se pone de manifiesto en las dosis de la Era Reciente e Inicial: 8,4 mg/semanales. La disminución de dosis de la Prednisona presenta diferencias significativas entre la Era Intermedia y la Inicial ( $p < 0,01$ ) y entre la Era Inicial y la Reciente ( $p < 0,01$ ).

## V. DISCUSIÓN

## 1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Hasta el año 2013 se han realizado 7.023 trasplantes cardíacos en España, 593 de ellos en el Hospital Valdecilla (hasta el 31 de octubre de 2013).

En el presente estudio, se incluyen solo casos correspondientes a pacientes con supervivencia mayor o igual a 1 año, con el objetivo de poder analizar en profundidad la inmunosupresión de mantenimiento. Aunque el rechazo agudo es una importante causa de la mortalidad en el primer año post-trasplante, durante este período predomina como causa principal el fallo primario del injerto y las complicaciones infecciosas, siendo estas secundarias a la situación general del paciente en la mayoría de las ocasiones. Por tanto, en un significativo porcentaje de casos, la mortalidad durante el primer año post-trasplante es relativamente independiente de la inmunosupresión. En el Hospital Valdecilla no se realiza trasplante pediátrico, por lo que éste estudio no aporta datos sobre esta particular población.

La población final objeto de estudio comprende un total de 387 casos. Esta cifra la convierte en la serie unicéntrica de mayor tamaño muestral sobre la que se ha realizado un análisis detallado de las características de la inmunosupresión. Además, el análisis se ha llevado a cabo abarcando un período de tiempo muy prolongado (29 años).

Con objeto de estudiar las tendencias temporales respecto a la inmunosupresión, se ha dividido la muestra en tres grupos, correspondientes a intervalos de tiempo consecutivos de duración aproximada de 10 años y que se denominan Eras. Los estudios encontrados en la literatura aportan datos globales de las muestras, o bien dividen la cohorte en subgrupos que no coinciden

cronológicamente con los del presente estudio. Mediante la partición de la muestra que se estudia en subgrupos:

1. Se pretende conseguir subgrupos con tamaños muestrales no demasiado diferentes entre sí, al objeto de facilitar el análisis estadístico.
2. Se consigue, aunque no es intencionado, que esta partición corresponda, aproximadamente, con la introducción sucesiva de nuevos inmunosupresores, particularmente el Micofenolato Mofetilo y el Tacrolimus.
3. Podría permitir la comparación de alguno de estos subgrupos con otros estudios que abarquen períodos de tiempo razonablemente equivalentes, ya que no existen en la literatura estudios que abarquen un período de tiempo tan prolongado como el del presente estudio.

Muchas de las diferencias entre períodos, en la serie de éste estudio, revelan los cambios histórico-evolutivos que ha experimentado la población trasplantada y las características del procedimiento desde el inicio de la actividad en 1984. Así, los receptores son progresivamente mayores, hay una tendencia progresiva a que la necesidad de trasplante afecte a más mujeres y, en general, se trasplanta a pacientes con características más desfavorables con respecto a morbilidades de base previas. En este sentido, y relativo a características desfavorables en los pacientes, destacan: el peor grado funcional de los mismos, la mayor proporción de disfunción renal clínicamente importante, diabetes insulín-dependiente, enfermedad vascular periférica, infección previa al trasplante o cirugía cardíaca previa.

Un aspecto muy destacable es el acusado incremento en la utilización de dispositivos de asistencia circulatoria en la Era Reciente. Este incremento no se refiere

únicamente al balón de contrapulsación, sino sobre todo a los dispositivos de asistencia ventricular. En este contexto se aprecia también un aumento muy significativo de procedimientos realizados con carácter urgente.

Asimismo, es destacable el marcado incremento en la edad de los donantes y el tiempo de isquemia fría. Estas tendencias en los trasplantes en el Hospital Valdecilla, son prácticamente superponibles a las encontradas para la población trasplantada española, según pone de manifiesto el análisis del Registro Español de Trasplante Cardíaco<sup>44</sup>

El incremento de la edad de los receptores y de su clase funcional, en el momento del trasplante, que se observa en las Eras Intermedia y Reciente respecto a la Era Inicial, indica que los receptores llegan, en la actualidad, en peores condiciones físicas al trasplante cardíaco. Se podría especular que este fenómeno se deba tanto al avance de las técnicas intervencionistas coronarias como a la drástica mejora del tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca. Asimismo, el significativo aumento de la edad de los donantes refleja la disminución de donantes jóvenes fallecidos por traumatismo en los mismos períodos de tiempo.

En la siguiente tabla ([Tabla 9](#)) se detallan las características demográficas de las cohortes del Registro de la ISHLT correspondiente al año 2011<sup>79</sup> y del RETC<sup>44</sup>, comparándolas con periodos similares de la muestra del estudio.

Aunque con algunos matices, las características de la serie del estudio son superponibles a las reportadas por el RETC. Con respecto al Registro de la ISHLT<sup>79</sup> es de destacar la mayor edad de los donantes y la menor presencia de diabéticos insulín-dependientes en la muestra del estudio.

**Tabla 9.** Principales características clínicas del HUMV, RETC y Registro de la ISHLT<sup>79</sup>

	Era Inicial		Era Intermedia			Era Reciente		
	HUMV	RETC <sup>+</sup>	HUMV	RETC <sup>+</sup>	ISHLT	HUMV	RETC <sup>+</sup>	ISHLT
	1984-1994	1984-1994	1995-2003	1995-2003	1992-2001 <sup>*</sup>	2004-2013	2004-2013	2002/2010 <sup>**</sup>
<b>n</b>	105	1070	163	2194	39,812	119	2000	27,387
<b>Edad Receptor</b> (años)	46+12,7	47,4+13,7	54,1+12,3	50,4+14,6	54.0 ± 11.0	53,3+10,3	49,5+16,5	54.0±12.4
<b>Edad Donante</b> (años)	28,4+11,4	26,6+11,2	35,2+13,,4	31,3+13,1	31.0 ± 12.8	39,6+12,8	36,6+14,5	34.0±13.1
<b>Sexo Receptor: M/H (%)</b>	13,3/86,7	15,1/84,9	13,5/86,5	18,9/81,1	19,5/80.5	21/79	23,9/76,1	22,8/77.2
<b>DM ID receptor (%)</b>	3,9	8,9	6,2	13,0	14.5*	16,8	16,9	22.7
<b>Cirugía cardíaca previa (%)</b>	21,6	26,1	23,5	26,2	-	37,0	28,9	43.0**
<b>Arteropatía periférica (%)</b>	11,8	4,9	6,3	6,0	3.9*	0,8	6,2	3.0
<b>EPOC (%)</b>	7,9	10,6	14	10,7	3.2*	5,9	9,4	3.6
<b>Isquemia</b> (minutos)	154+49	162+65	164+52	183+65	156±90	175+50	205+65	180±90

\* Basado en trasplantados Abril/1994-2001,. \*\* Basado en trasplantados Julio/2004-Junio/2010

<sup>+</sup>Modificado de los datos del RETC (gracias al Dr González-Vilchez): supervivencia ≥ 12 m post-trasplante.

## 2. INMUNOSUPRESIÓN. FUENTES DE DATOS.

Como ya se ha referido, la serie de estudio (387 casos) representa la cohorte unicéntrica más grande, hasta la fecha, sobre la que se ha descrito y analizado con detalle y profundidad datos relativos a inmunosupresión.

Para poner estos datos en referencia comparativa se ha llevado a cabo una extensa revisión de la literatura. Aunque hay un gran número de artículos, en los que diversos centros individuales de trasplante aportan ciertos datos sobre la inmunosupresión que llevan a cabo, estos datos son, por lo general, escasos, dispersos y heterogéneos como para poder establecer a partir de ellos conclusiones o realizar comparaciones valorables lado a lado. Por este motivo, en éste estudio, se ha limitado la comparación a los Registros de Trasplante Cardíaco nacionales e internacionales, o estudios de cohortes, con tamaño muestral grande.

Dentro de los Registros de Trasplante Cardíaco (ver III. Material y Métodos), destaca el Registro de la ISHLT, debido fundamentalmente a su carácter multinacional y, sobre todo, a su gran tamaño muestral (en el último informe disponible se aportan datos de más de 108.000 trasplantes en adultos, realizados en todo el Mundo entre 1967 y 2014<sup>43</sup>). En éste Registro, se aportan abundantes datos sobre la inmunosupresión (fármacos individuales, pautas y combinaciones y tendencias temporales), que son sistematizados y detallados a partir del año 2000 aproximadamente. Sin embargo, una importante limitación de éste Registro reside en que, los datos aportados sobre la inmunosupresión, corresponden a un porcentaje muy pequeño de casos en relación con la totalidad de la muestra. En concreto, y dependiendo del año, del período de seguimiento y del tipo de información aportada,

éste porcentaje oscila tan solo entre el 3,5 y el 8,5% sobre el total de la muestra, lo que implica un evidente e importante sesgo de selección. (Tabla 6, ver IV. Resultados).

El segundo gran Registro de trasplante cardíaco es el de la OPTN/SRTR, que incluye los trasplantes realizados en Estados Unidos y aporta algunos datos sobre la inmunosupresión de 28.832 trasplantes cardíacos realizados entre 1998 y 2013<sup>70</sup>. En éste caso, al contrario que el Registro de la ISHLT, la información se aporta sobre toda la muestra, disminuyendo así el sesgo de selección y reflejando, en principio de forma fiable, el tipo de inmunosupresión que se ha realizado en EEUU durante éste periodo de tiempo. Sin embargo, su principal limitación reside en que la información aportada con respecto a la inmunosupresión es escasa y poco elaborada, reduciéndose de hecho a los datos más básicos y tan sólo a corto plazo.

La tercera gran fuente de datos proviene del Registro Español de Trasplante Cardíaco. La principal fortaleza del mismo reside en que, aunque voluntario, engloba todos los trasplantes realizados en España desde el inicio de la actividad en nuestro País (7.586 hasta el 31 de diciembre de 2015), excluyéndose así todo tipo de sesgo de selección. Sin embargo, la información más fiable se limita al uso de los distintos inmunosupresores en la fase inicial del trasplante (98 % del total de casos).

A una escala bastante menor, se cuenta con los datos aportados por la cohorte de trasplantes cardíacos realizados en Australia y Nueva Zelanda entre 1984 y 2006<sup>71</sup>. En éste Registro se incluyen datos relativamente precisos sobre la inmunosupresión de 1.220 trasplantes (que corresponden al 80% del total de trasplantes). Por tanto, el sesgo de selección es relativamente pequeño en éste caso, pero la limitación reside en

que el número total es también relativamente pequeño, y notablemente inferior en comparación con los otros tres Registros descritos previamente.

Finalmente, se ha publicado los datos referidos a la inmunosupresión de una serie bastante reducida en centros de Taiwan (488 trasplantes realizados entre 2000 y 2009)<sup>82</sup>.

En este contexto, las comparaciones se ha intentado realizar siempre para períodos de tiempo (Eras) y fases post-trasplante razonablemente comparables.

## **2.1. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES INDIVIDUALES**

Con respecto a los Inhibidores de la Calcineurina, en la serie del estudio, la Ciclosporina resulta como el fármaco de base hasta 2002, año en el que se introduce el Tacrolimus. Para el año 2007, el Tacrolimus ya había reemplazado a la Ciclosporina como fármaco de elección. Un fenómeno similar se observa para el Antimitótico, con un cambio de Azatioprina a Micofenolato Mofetilo también a partir del año 2004, y con reemplazo casi completo de la Azatioprina hacia 2006. Estos hallazgos corresponden a una tendencia universal, como puede observarse de los datos publicados en los diferentes Registros (ISHLT<sup>43</sup>, RETC<sup>24</sup>, OPTN/SRTR<sup>70</sup>) y otros estudios observacionales retrospectivos (Australia<sup>71</sup>, Taiwan<sup>80</sup>).

Con respecto a los Antimitóticos, en el Hospital Valdecilla, el paso de Azatioprina a Micofenolato Mofetilo se produce unos 6 años más tarde respecto a lo que ocurre en España. Sin embargo, con el paso del tiempo los porcentajes de utilización de los dos Antimitóticos se igualan con los datos de los demás centros nacionales.

La mayor diferencia con respecto a la inmunoterapia de inicio, de la serie del estudio con respecto al resto de datos nacionales e internacionales, se encuentra en el uso de los Inhibidores de la mTOR. Tanto el Sirolimus como el Everolimus, comienzan a utilizarse prácticamente al mismo tiempo en el Hospital Valdecilla y en el conjunto de los demás centros nacionales. Sin embargo, en el Hospital Valdecilla, ocurre que rápidamente se incrementa su uso de forma muy marcada (hasta quintuplicar el porcentaje con respecto al RETC), para posteriormente reducir su utilización a unos porcentajes similares a los del resto de España. Una vez establecido el pequeño, pero relevante, papel de los Inhibidores de la mTOR como inmunosupresores alternativos a los Inhibidores de la Calcineurina en casos muy seleccionados, su utilización como inmunosupresor *de novo* es anecdótica, en el RETC y en la muestra del estudio, a partir del 2009.

## 2.2. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES INDIVIDUALES. ANÁLISIS COMPARATIVO POR ERAS CRONOLÓGICAS CON EL REGISTRO de EEUU (OPTN/SRTR)

Con respecto a los datos evolutivos de la inmunosupresión, se ha podido llevar a cabo un análisis exhaustivo de los datos de la cohorte del Hospital Valdecilla, que se ha dividido en tres eras cronológicas sucesivas. A la hora de realizar comparaciones en cuanto a períodos cronológicos similares, los datos más sólidos y comparativamente bastante equivalentes, proceden del Registro de EEUU (OPTN/SRTR)<sup>70</sup>, que aporta datos precisos y completos sobre la inmunosupresión en EEUU entre los años 1998 y 2012. Este periodo temporal coincide, aproximadamente, con las Eras Intermedia (1995-2003) y Reciente (2004-2013) de la cohorte del Hospital Valdecilla. Los datos

considerados se refieren únicamente a la inmunosupresión al primer año post-trasplante.

Con respecto a los Inhibidores de la Calcineurina en los datos de la OPTN/SRTR, se observa cómo va disminuyendo la utilización de la Ciclosporina (que desciende desde el 84% en 1998 a tan solo el 6% en 2012) en favor del Tacrolimus (que aumenta del 10% al 89% en el mismo periodo de tiempo). El punto de equilibrio Ciclosporina/Tacrolimus (49% vs 46% respectivamente) se produjo en 2004<sup>70</sup>. Comparando estos datos con los de la cohorte del estudio, se observa que el uso de Ciclosporina desciende drásticamente desde el 95% de utilización en 1995 a tan sólo el 13% en 2004, y que se dejó de utilizar por completo (salvo aquellos casos en tratamiento previo con éste fármaco) en el año 2012. La introducción del Tacrolimus fue algo más tardía y algo menos intensa en el Hospital Valdecilla. Aunque en 1995 éste fármaco sólo se utilizaba en el 5% de los casos, para el año 2012 esta cifra era ya del 93%.

En cuanto a los Antimitóticos, en el Registro de EEUU (OPTN/SRTR)<sup>70</sup> se observa un fenómeno parecido a favor del Micofenolato Mofetilo sobre la Azatioprina, pero con una velocidad de implementación mucho mayor. En 1998 la utilización de Azatioprina y Micofenolato Mofetilo ya había alcanzado un punto de equilibrio (48% vs 47% respectivamente) y, a partir de este momento, el descenso en la utilización de Azatioprina (y el correspondiente incremento en el uso del Micofenolato Mofetilo) se lleva a cabo de forma vertiginosa. De hecho, tan sólo 4 años después (2002), la utilización de Azatioprina era ya inferior al 10% y el Micofenolato Mofetilo se utilizaba en el 75% de los casos. Actualmente (2012), el uso de Azatioprina como Antimitótico

es completamente marginal (aproximadamente 1% de los casos), y el Micofenolato Mofetilo se utiliza en más del 90% de los casos. En la cohorte del estudio, se comprueba de nuevo un comportamiento similar al de la OPTN/SRTR, aunque de una forma más retardada, y también más suave y moderada. En 1998 (punto de equilibrio Azatioprina/Micofenolato Mofetilo en EEUU), en el Hospital Valdecilla la Azatioprina seguía siendo claramente el Antimitótico predominante (79%) pero, a partir de ese momento, el descenso es constante y progresivo, llegándose a cifras inferiores al 10% en el año 2005 y dejándose de utilizar por completo en la inmunosupresión de inicio a partir del año 2012. Con respecto al Micofenolato Mofetilo, se observa el fenómeno espejado: el Micofenolato se introduce más tardíamente y alcanza su pico de utilización de forma más lenta que en el caso de EEUU. En concreto, la utilización en el Hospital Valdecilla comienza alrededor de 1995, y va introduciéndose poco a poco: 10% en 1998, casi el 20% en el año 2000, y a partir de este momento su uso aumenta de forma mucho más acusada, alcanzando el 92% para el año 2012.

La introducción de los Inhibidores de la mTOR es mucho más reciente, y en EEUU estos fármacos se utilizaron de forma casi experimental hasta los años 1999-2000. A partir de 2001<sup>70</sup>, se empiezan a usar más frecuentemente, alcanzando un pico de utilización en 2003 superior al 16%. Sin embargo, a partir de ese momento se observa una lenta, pero progresiva, disminución de su utilización y que en los años más recientes es en alrededor del 7% de los casos. En la cohorte del Hospital Valdecilla, el uso de los Inhibidores de la mTOR es bastante marginal hasta la Era Reciente. Inicialmente se introdujo el Sirolimus y posteriormente el Everolimus, alcanzando un pico de aproximadamente el 18% de utilización (cifra combinada para ambos

fármacos) alrededor de 2005, aunque en los últimos años su uso se ha visto muy reducido y, actualmente, está en poco más del 5%.

En términos generales, se puede concluir que las tendencias evolutivas globales de la inmunosupresión son similares entre el Hospital Valdecilla, los demás centros españoles y la práctica en el resto del Mundo. Sin embargo, se encuentran ciertos decalajes temporales a la hora de adoptar nuevos fármacos y una gran variabilidad en cuanto a la intensidad con la que se implementan los cambios en los diferentes Registros.

### 2.3. EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DE FÁRMACOS INDIVIDUALES: ANÁLISIS COMPARATIVO CON EL REGISTRO DE LA ISHLT A CORTO PLAZO

Respecto a los datos aportados por el Registro de la ISHLT<sup>25,44,73-81</sup> a corto plazo (primer año post-trasplante), se vuelve a insistir en que estos datos están sujetos a un importante sesgo de selección puesto que, dependiendo del año y del tipo de información proporcionada, el porcentaje de casos con datos sobre el total de la muestra del registro está únicamente entre 3,5% y el 8,5%. Sin embargo, el enorme tamaño muestral de éste Registro ISHLT<sup>25,44,73-81</sup> hace que, aun siendo los porcentajes muy pequeños, el número de casos se mueve en cifras bastante elevadas (entre 3.000 y 10.000 casos, dependiendo del tipo de dato aportado). Por tanto, las comparaciones, sin ser del todo fiables, probablemente no se alejen demasiado de la realidad y pueden servir como orientación.

En cuanto a la evolución en el uso de los Inhibidores de la Calcineurina a corto plazo en el Hospital Valdecilla, esta es paralela a los datos que aporta el Registro de la

ISHLT<sup>25,44,73-81</sup>, e incluso se superpone el período en que se produce la rotación de uso entre la Ciclosporina y el Tacrolimus, según ambas bases de datos.

En 1998 el Micofenolato Mofetilo y la Azatioprina se usaban de forma equilibrada (en torno al 50% cada uno) según los datos que aporta la ISHLT<sup>25,44,73-81</sup>. A partir de 2001 se produce el punto de inflexión a favor del Micofenolato Mofetilo. En el Hospital Valdecilla, en ese año, todavía dominaba claramente la Azatioprina, siendo el punto de inflexión a favor del Micofenolato Mofetilo algo más tardío (2003). Sin embargo, a partir de ahí, la evolución en el Hospital Valdecilla es idéntica a la de la ISHLT<sup>25,44,73-81</sup>

Respecto a los Inhibidores de la mTOR, la ISHLT<sup>25,44,73-81</sup> aporta el dato conjunto de utilización de Everolimus y Sirolimus. En el Hospital Valdecilla comienzan a utilizarse en 2003, un año más tarde que en los datos reportados por el Registro Internacional, pero inmediatamente se sobrepasan las cifras reportadas por el Registro Internacional, llegándose a triplicarlas. El empleo que, de estos fármacos, refleja la ISHLT<sup>25,44,73-81</sup> es más constante desde su aparición en el mercado hasta el final del seguimiento en este Registro, en tanto que en el Hospital Valdecilla, tras el apogeo inicial, la utilización disminuye de forma notable a partir de 2008.

#### 2.4. FÁRMACOS INDIVIDUALES: ANÁLISIS COMPARATIVO CON EL REGISTRO DE LA ISHLT EN LA ERA RECIENTE DEL HOSPITAL DE VALDECILLA (HUMV)

La ISHLT aporta datos de inmunosupresión de mantenimiento a corto y medio plazo (al año y al quinto año post-trasplante), y para periodos de tiempo correspondientes con la Era Reciente (2004-2013)<sup>25</sup> del presente estudio.

La relación de fármacos utilizados, en el Hospital Valdecilla, al año del trasplante en la Era Reciente, es prácticamente superponible con los datos del Registro ISHLT. Los fármacos más utilizados en el Hospital Valdecilla, fueron el Tacrolimus (en un 87%) y el Micofenolato Mofetilo (en torno al 92%) para ambas muestras.

En el quinto año post-trasplante de la Era Reciente de éste estudio, continúa siendo de uso predominante el Tacrolimus, Micofenolato Mofetilo y Prednisona en ambas muestras. No se encuentran grandes diferencias en los porcentajes de utilización del Tacrolimus (aproximadamente 72% de casos en ambas series) y Micofenolato Mofetilo (80% en el HUMV, 75% en la ISHLT). La principal diferencia se encuentra en cuanto a la utilización de la Prednisona, aspecto al que se aludirá más adelante.

### 3. REGÍMENES INMUNOSUPRESORES

Con respecto a los regímenes de inmunosupresores, la ISHLT aporta información de manera muy inconsistente, y en periodos de tiempo no extrapolables a la muestra del estudio. La ISHLT aporta datos de periodos de seguimiento que oscilan de 2 a 6 años post-trasplante, sin clarificar muy bien el número de casos que forman la muestra, y mostrando los datos de diferente manera en los Registros correspondientes a períodos posteriores los 6 años post-trasplante (la asociación a corticoides no es un dato que aparezca de manera constante). Por este motivo, se ha tenido en cuenta los datos del Registro ISHLT publicado en 2013<sup>81</sup>, que aporta datos de seguimiento para los trasplantados cardíacos entre 2006 y 2012, periodo de tiempo que puede ser comparable con la Era Reciente del presente estudio. Desafortunadamente, y por la falta de datos consistentes en el Registro ISHLT en

períodos anteriores, no es posible realizar comparaciones con las Eras Inicial e Intermedia de la serie de éste estudio.

En la comparación de los datos del Hospital Valdecilla con los del Registro de la ISHLT<sup>81</sup>, en la Era Reciente (2004-2013), el régimen predominante en ambas series comparadas es claramente la combinación de Tacrolimus junto a Micofenolato Mofetilo. Al primer año post-trasplante, esta combinación se empleó en el 74% de los casos del Hospital Valdecilla y en el 62% de los casos de la ISHLT y, al quinto año del trasplante, en el 62% de los casos del Hospital Valdecilla frente al 40% de los casos de la ISHLT. El segundo régimen en importancia, para la Era Reciente en ambas muestras, resulta ser la combinación de Ciclosporina con Micofenolato Mofetilo.

Otros regímenes de inmunosupresores, menos frecuentes pero destacables por su novedad, son las combinaciones de Inhibidores de la mTOR con otros inmunosupresores. Es interesante observar que en estas combinaciones recientes, la utilización es más frecuente al quinto que al primer año post-trasplante. De hecho, las cifras del primer año (8,5% en el HUMV y 9% en la ISHLT<sup>81</sup>) se duplican cuando se analizan al quinto año (16,5% en el HUMV y 19,5% en la ISHLT). Estas cifras muestran la incorporación de este grupo farmacológico a la prevención o tratamiento de dos de las complicaciones más frecuentes y de mayor impacto pronóstico a medio-largo plazo tras el trasplante, como son la enfermedad vascular del injerto y la enfermedad neoplásica.

Para comparar los datos de éste estudio, sobre combinaciones de fármacos en la Era Intermedia (entre 1995 y 2003), se puede utilizar los datos cronológicamente equivalentes aportados por el Registro del OPTN/SRTR<sup>52</sup>. De acuerdo con estos datos

de EEUU, los regímenes mayoritarios de inicio y mantenimiento al año del trasplante son prácticamente superponibles a los de la Era Intermedia de éste estudio. Inicialmente (1995) el régimen mayoritario en EEUU era el de Ciclosporina con Azatioprina. El uso de esta combinación desciende rápidamente en los años siguientes, llegando a tan sólo un 4% de utilización para el año 2003. De forma simultánea va ascendiendo la combinación de Ciclosporina con Micofenolato Mofetilo, siguiendo un curso inverso a la combinación de Ciclosporina con Azatioprina. El porcentaje de ambas opciones terapéuticas se cruza en 1999. La combinación de Tacrolimus con Micofenolato Mofetilo comienza a utilizarse en 1998 y va progresivamente aumentando hasta alcanzar a Ciclosporina y Micofenolato Mofetilo en 2004, ambas con un 40% de utilización. En la serie de éste estudio, la transición entre Ciclosporina asociada a Azatioprina, y Ciclosporina asociada a Micofenolato Mofetilo, se aprecia a partir del año 2000 (5 años más tarde), cruzándose ambos regímenes en 2005. El Tacrolimus junto a Micofenolato Mofetilo no aparece en la serie de éste estudio hasta el año 2002.

### **3.1. REGÍMENES EN MONOTERAPIA**

La monoterapia inmunosupresora se suele alcanzar en algunos pacientes a medio y largo plazo. En la mayor parte de los casos, no se trata de un objetivo buscado, sino que aparece en el contexto de efectos secundarios o problemas sobrevenidos que aconsejan la eliminación de algunos fármacos inmunosupresores. Habitualmente, se trata de casos en los que se ha conseguido retirar los corticoides, y que desarrollan efectos secundarios graves en relación con el Antimitótico que, una

vez suspendido, coloca al paciente en situación de monoterapia con un Inhibidor de la Calcineurina.

Por tanto, no es de extrañar que, en la serie de éste estudio, los regímenes de monoterapia basados en Inhibidor de la Calcineurina no aparezcan hasta el tercer año post-trasplante y en proporciones muy reducidas (Ciclosporina 5,2%, Tacrolimus 1,3%). Al décimo año post-trasplante, en la Era Intermedia se llega a alcanzar casi un 20% de casos en monoterapia con Ciclosporina. Sin embargo, con Tacrolimus las cifras de monoterapia al décimo año post-trasplante en la misma Era Intermedia son mucho más reducidas (alrededor del 5%).

En el Registro de la ISHLT<sup>81</sup>, en fechas equivalentes con la Era Reciente de éste estudio, los regímenes utilizados en monoterapia al año del trasplante fueron: Ciclosporina en un 0,6% y el Tacrolimus en un 3,5% de los casos. Al quinto año post-trasplante la Ciclosporina en monoterapia se utilizó en un 1,3% y el Tacrolimus en un 5,5%.

En el estudio observacional de Taiwan<sup>82</sup> se aportan datos sobre regímenes en monoterapia, con predominio de Ciclosporina (6%) sobre Tacrolimus (2,5%) en 2009, aunque no especifica el tiempo post-trasplante en el que se alcanzan.

Los regímenes en monoterapia en la cohorte Australiana<sup>71</sup> son algo más elevados. Llama la atención que se alcanzan situaciones de monoterapia, con Inhibidor de la Calcineurina, hasta en un 3-4% de los casos ya al primer año post-trasplante. En el periodo 1998-2006 (equiparable a la Era Intermedia-Reciente de éste estudio), se llega a alcanzar una cifra de monoterapia con Tacrolimus hasta en el 15% de los casos ya al quinto año post-trasplante.

Las tendencias, discutidas hasta ahora, se mantienen en el análisis regionalizado de los datos de la ISHLT<sup>81</sup>. La principal diferencia deriva de la mayor utilización de Tacrolimus y Micofenolato Mofetilo, en la serie de éste estudio, sobre los datos para Europa y Norte América del Registro de la ISHLT.

Un hallazgo común en todos los estudios<sup>25,44,73-81</sup>, incluido el presente, es el aumento de la diversidad de regímenes conforme los datos se refieren a fechas más alejadas del momento del trasplante.

## 4. CORTICOTERAPIA

Los corticoides forman parte del régimen inmunosupresor en el trasplante cardíaco desde el principio de la actividad trasplantadora. Debido a los efectos deletéreos del tratamiento continuado con corticoides, la suspensión de los mismos en la terapia de mantenimiento se ha propuesto desde muy pronto, si bien no existe unanimidad sobre la eficacia y seguridad de esta suspensión, ni evidencias sólidas basadas en ensayos clínicos aleatorizados<sup>10-12</sup>.

Existen diversas estrategias para la retirada de corticoides en función del momento de la suspensión, que suelen denominarse protocolos de suspensión precoz (antes de los 6 meses post-trasplante) o suspensión tardía (a partir de los 6 meses post-trasplante). La estrategia más generalizada, y que además cuenta con el mayor número de estudios publicados<sup>25,53,63,61-70,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94</sup>, es la de suspensión tardía.

En el programa de trasplante del Hospital Valdecilla se sigue, desde comienzos de la década de los noventa, un protocolo de retirada activa de la terapia esteroidea a

partir del primer año post-trasplante. En el presente estudio, basado en la actividad de este programa en Hospital Valdecilla, se ha observado una tasa global de éxito en la retirada de corticoides del 65 % a los tres años del trasplante y del 73% a los cinco años. Estas cifras son inferiores en los casos correspondientes a trasplantes realizados durante la Era Inicial (con porcentajes del 36 % y 64% a medio y largo plazo, es decir, al tercer y quinto año post-trasplante, respectivamente). Sin embargo, también de forma global, en el 18% de los casos, los corticoides tuvieron que ser reintroducidos en algún momento de la evolución.

Es destacable la observación de que, en los últimos años, el porcentaje de reintroducción de esteroides se ha reducido de forma muy notable. Del análisis por Eras, se deduce que en la Era Inicial se reintrodujeron los esteroides en 21 casos (21%), en la Intermedia en 39 casos (23,9%) y en la Reciente en tan sólo 11 casos (9,2%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,015$ ). Este hecho podría expresar la mayor confianza del equipo trasplantador, en el protocolo de retirada de esteroides con el paso del tiempo, junto a la mayor potencia inmunosupresora de los regímenes más modernos basados en Tacrolimus y Micofenolato Mofetilo.

En conjunto, las cifras de retirada de corticoides con éxito, de la cohorte de estudio del Hospital Valdecilla, son sensiblemente superiores a las reportadas en la literatura. Así, en el quinto año post--trasplante, la tasa de retirada de corticoides es del 50 % en el Registro de la ISHLT<sup>25</sup> y de tan sólo el 28% en la cohorte Australiana<sup>71</sup>, en comparación con la tasa del 73% en el Hospital Valdecilla. En el RETC<sup>44</sup>, incluso con un tiempo de seguimiento más prolongado (7 años), esta cifra es también bastante inferior (38%).

En nuestro País se ha llevado a cabo un estudio observacional multicéntrico específico sobre la retirada de corticoides (estudio RESTCO<sup>72,94</sup>), que incluye retrospectivamente 1.209 trasplantes cardíacos realizados, entre 2000 y 2005, en 13 centros. La tasa de retirada de corticoides resulta del 32%, a un promedio de 6,3 años tras el trasplante. La retirada precoz de corticoides (antes de los 6 meses post-trasplante) se realizó sólo en el 1% de los casos y la retirada entre los 6-12 meses post-trasplante en el 9%. Al año del trasplante, el 90% de los casos continuaba en tratamiento con corticoides, siendo el éxito en la retirada de los corticoides de un 28% a los 5 años del seguimiento. La tasa de reintroducción fue del 21%. De nuevo se comprueba que, las cifras de retirada en el Hospital Valdecilla, son sensiblemente superiores a las reportadas en el estudio nacional.

La estrategia de retirada tardía en el Hospital Valdecilla se caracteriza por reducir la dosis de corticoides de forma bastante lenta y progresiva, siendo el tiempo medio desde el trasplante cardíaco, hasta el momento de la retirada, de aproximadamente 3 años. La elevada cifra de éxito en la retirada de corticoides, de la muestra de éste estudio, puede deberse precisamente al protocolo de retirada, lento y prolongado, en contraposición con otras pautas, de retirada más brusca, que se realizan en otros centros.

Sin embargo, a pesar de estas elevadas cifras de retirada inicial con éxito, un número nada despreciable de casos (18,3% en la muestra de éste estudio) precisa 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, hasta en un 74,4% de los casos en la muestra de éste estudio.

Por tanto, en términos generales, la tasa de retirada de corticoides en la cohorte del Hospital Valdecilla es sensiblemente superior a prácticamente todas las referencias comparativas nacionales e internacionales. Este es, sin duda, el apartado de los protocolos de inmunosupresión en el que el Hospital Valdecilla difiere de una forma más notable con los datos descritos en la literatura.

## 5. INTENSIDAD DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Los resultados de éste estudio muestran que:

1. La intensidad de la inmunosupresión, estimada mediante los niveles séricos de Inhibidor de la Calcineurina o dosis diarias de Antimitóticos (Azatioprina, Micofenolato Mofetilo), disminuye conforme se aleja la fecha de trasplante. De hecho, esto constituye una recomendación universal basada en el perfil cronológico de la incidencia de rechazo, mucho mayor en las fases precoces post-trasplante <sup>14,43,44,95</sup>.
2. La intensidad promedio de la inmunosupresión ha ido disminuyendo progresivamente a lo largo del tiempo, siendo significativamente mayor en los primeros años de actividad (años 80 del siglo pasado) respecto a eras más recientes. De este modo, con carácter ilustrativo, los niveles de Ciclosporina al tercer año de trasplante, en la serie de éste estudio, son de 203 ng/mL en casos correspondientes a pacientes trasplantados entre 1984 y 1994, y solo de 135 ng/mL para los casos del período entre 2004 y 2014. Globalmente, los niveles promedio de Ciclosporina a lo

largo de todo el seguimiento resultan 39,6 ng/mL inferiores para la Era Reciente respecto a la Era Inicial ([Figura 33](#)). Esto mismo resulta aplicable a los niveles de Tacrolimus o las dosis diarias de Antimitóticos (Azatioprina, Micofenolato Mofetilo).

Hasta donde se sabe, no existe un estudio pormenorizado de la evolución de la intensidad de inmunosupresión desde el inicio de la actividad trasplantadora hasta épocas contemporáneas tal como se ha realizado en el presente estudio. Teniendo en cuenta este hecho, y asumiendo las limitaciones metodológicas inherentes a la comparación entre diferentes estudios, se enfrentan los resultados de éste estudio a los publicados por otros autores ([Tabla 10](#) y [Tabla 11](#)).

En la siguiente tabla se muestra los niveles medios de Ciclosporina y Tacrolimus, al año del trasplante cardíaco y en diferentes ensayos clínicos aleatorizados.

**Tabla 10.** Niveles de ICN al año del trasplante según la era cronológica

ERA	Estudio	Año de trasplante	CSA	TAC
INICIAL	HUMV	1984-1994	223±61	-
	Livi <sup>68</sup>	1987-1991	302±186	-
	Olivari et al <sup>62</sup>	1888-1992	126±23	-
INTERMEDIA	HUMV	1995-2003	196±56	12,6±2,6
	Reichart <sup>22</sup>	1994-1995	190±80	13,5±5,5
	Mehra <sup>64</sup>	1997-1999		11,5±2,0
	Taylor <sup>17</sup>	< 1999	250±90	13,4±5
	Meiser <sup>96</sup>	1999-2001	209±35	11,8±1,9
	Grimm <sup>61</sup>	1999-2001	210	12,0
	Kobashigawa <sup>57</sup>	2001-2003	170	8,5
	Angermann <sup>97</sup>	<2003	226±128	±
RECIENTE	HUMV	2004-2013	189±36	9,5±2,7
	Lehmkuhl <sup>98</sup>	2004-2007	180±55(MMF)	-
			110±50(EVE)	-
	Baran <sup>49</sup>	2004-2008	-	9,8±3,4
	Gullestad <sup>99</sup>	2005-2010	111±45 (EVE)	8,7±2,8
	Teuterberg <sup>93</sup>	2006-2009	-	11,3±3
	Potena <sup>100</sup>	<2012	198±55	-

(MMF) = tratamiento combinado con MMF; (EVE) = tratamiento combinado con Everolimus.

Analizando la tabla, desde un punto de vista numérico, globalmente se puede apreciar:

- 4) Los niveles de Inhibidores de la Calcineurina son más elevados en los estudios más antiguos respecto de los estudios más modernos.
- 5) Tiende a haber más variabilidad, entre estudios, sobre los niveles de Ciclosporina que sobre los de Tacrolimus. Esto podría deberse al efecto de la curva de aprendizaje de la inmunosupresión en el trasplante cardíaco para los estudios con Ciclosporina que son más antiguos.
- 6) El presente estudio tiende a localizarse en el promedio de niveles, respecto a los estudios realizados en épocas comparables.
- 7) A la hora de comparar los diferentes estudios, aunque sólo sea cualitativamente, hay que considerar que el presente estudio se refiere a la actividad clínica diaria, en tanto que los otros estudios relacionados corresponden a ensayos clínicos en los que el control de niveles es mucho más estricto y exigente.

Los datos disponibles sobre niveles de Inhibidores de la Calcineurina, al tercer, quinto y décimo año post-trasplante, son mucho más escasos en la literatura (Tabla 11). Aunque con las limitaciones inherentes a los escasos datos disponibles, no parece que existan grandes diferencias entre lo que se deduce de los datos del Hospital Valdecilla y las experiencias publicadas.

**Tabla 11.** Niveles de ICN según la era del trasplante a medio y largo plazo (al 3º, 5º y 10º año post-trasplante)

ERA	Año post-trasplante	Estudio	Periodo	CSA	TAC
INICIAL	3 año	HUMV	1984-1994	203±68	
		Livi <sup>68</sup>	1987-1991	150±57	
INTERMEDIA	5 año	HUMV	1995-2003	158±48	8,6±2,3
		Guethoff <sup>101</sup>	1998-2000	157±28	10,7±0,9
		Kaczmarek <sup>102</sup>	1998-2005		8,8±2,2 (MMF)/ 6,1±1,6 (i-mTOR)
INTERMEDIA	10 año	HUMV	1995-2003	129±56	7,9±2,2
		Guethoff <sup>101</sup>	1998-2000	132±39	9,9±1

Desafortunadamente, no ha sido posible establecer comparaciones sobre las dosis de Azatioprina y Micofenolato Mofetilo. La mayoría de los estudios sólo aporta datos sobre las dosis objetivo (**Mehra<sup>64</sup>, Kobashigawa<sup>57</sup>, Baran<sup>49</sup>**), no sobre las dosis realmente administradas en un período concreto del seguimiento. Hay estudios que aportan datos de dosis acumulativas en periodos de tiempo prolongados (**Reichart<sup>22</sup>**) y que resultan difícilmente comparables a las aportadas en el presente estudio. En un reciente estudio publicado en 2015 sobre el Registro Australiano<sup>71</sup>, se aportan datos en relación a dosis de inmunosupresores en pacientes trasplantados de órganos sólidos, en Australiana y Nueva Zelanda, al tercer mes, primero, quinto, décimo y decimoquinto año post-trasplante. Expresan los datos en mg/kg/día de Inhibidor de la Calcineurina y Antimitóticos, pero no aportan datos sobre el peso de los pacientes, por lo que es difícil realizar comparaciones con los datos de este estudio.

Con respecto a la intensidad del tratamiento corticoideo, medida en términos de dosis de Prednisona, los datos disponibles en la literatura son muy escasos. La

mayoría de estos estudios reportan las dosis al primer año post-trasplante y se corresponden con períodos de tiempo coincidentes con lo que en el presente estudio se denomina Era Intermedia.

Más concretamente, en el estudio de Reichart et al<sup>22</sup>, publicado en el año 1998, se reporta una dosis media diaria de corticoide de  $0,16 \pm 0,21$  mg/Kg al año post-trasplante. Si se considera un individuo de peso estándar de 70 Kg, se podría concluir que las dosis semanal de Prednisona es de aproximadamente 78 mg, casi 7 veces más que la aplicada en el Hospital Valdecilla.

Taylor et al<sup>103</sup> publicaron en 1999 un estudio randomizado con un protocolo de retirada de corticoides a los 6 meses post-trasplante. El objetivo de tal estudio no era analizar la retirada de corticoides, pero reporta el dato de que, al año del trasplante, para todos los casos en tratamiento con Prednisona, la dosis es inferior a 10 mg/día. En la serie del presente estudio, para una época similar (Era intermedia), el 75,5 % (n=123) de los casos del total de la muestra presenta dosis inferior a 5 mg/día de Prednisona, al año post-trasplante.

De los 1.209 casos analizados en el estudio RESTCO<sup>72,94</sup>, el 28.9% recibían una dosis  $\leq 5$  mg/día de Prednisona al año del trasplante cardíaco y un 61,3% una dosis  $>5$ mg/día (porcentajes sobre un 90,1% de los casos del total de la muestra en tratamiento con corticoides al año del trasplante). En el Hospital Valdecilla, entre 2000 y 2005, estos porcentajes están invertidos: 70,1% de los casos presenta dosis diaria de Prednisona inferior a 5 mg.

Grimm et al<sup>61</sup> publican en 2006 un estudio realizado entre 1999-2001, aportando resultados a los 16-18 meses post-trasplante. La dosis promedio de

Prednisona es de  $0,11 \pm 0,05$  mg/Kg/día. Para un paciente estándar de 70 Kg de peso (el estudio no aporta datos sobre el peso de los pacientes) la dosis promedio de Prednisona sería de 7,7 mg/día, un año y medio después del trasplante. Esto contrasta con la dosis promedio encontrada en la serie del presente estudio, que es bastante inferior (4,7 mg/día al año del trasplante).

En el estudio de Kobashigawa et al<sup>57</sup>, publicado en 2006, se aportan datos referentes al año post-trasplante. La dosis promedio de Prednisona es de 35 mg/semanales en un 75 % de los casos (es decir, 5 mg/día). Esto supone una dosis similar a la encontrada en la serie del presente estudio para los casos de pacientes trasplantados entre 1995-2003 (4,75 mg/día) y más elevada que en aquellos casos de pacientes trasplantados realizados entre 2004-2013 (3,5 mg/día) en el Hospital Valdecilla. Más concretamente, en el Hospital Valdecilla, entre el año 2000 y el 2005, al año del seguimiento post-trasplante, a un 67 % de los casos se le administra dosis menor o igual a 5mg/día de Prednisona y a un 29 % de los casos una dosis mayor de 5 mg/día.

Tomados en conjunto, y con las limitaciones metodológicas reiteradamente referidas parece que, en el Hospital Valdecilla, se ha mantenido una intensidad de tratamiento corticoideo menor que lo publicado por otros centros.

## 6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

El presente estudio analiza un amplísimo marco temporal del trasplante cardíaco (1984-2013). Esto permite estudiar pormenorizadamente las tendencias históricas en la terapia inmunosupresora sobre un grupo homogéneo de pacientes procedentes de un mismo centro y, por tanto, con estrategias compartidas.

De hecho, el presente estudio, ha posibilitado detallar las tendencias en el uso de inmunosupresores concretos y, lo que resulta más novedoso, aportar datos reales sobre la relajación general en la intensidad de la inmunosupresión llevada a cabo en épocas más recientes. Este es un concepto que siempre se ha asumido por la comunidad trasplantadora, aunque nunca se había llegado a objetivar de manera formal.

Al mismo tiempo, el amplio espectro temporal que abarca el estudio, puede resultar un inconveniente para el análisis de los resultados dado que, no solo la inmunosupresión sino también las características clínicas de los receptores, han cambiado sustancialmente a lo largo de tan amplio período de tiempo.

Con el fin de hacer el análisis de los resultados obtenidos más intuitivo, se ha dividido la muestra en tres períodos temporales de similar duración. Estos períodos (Eras), si bien son arbitrarios, ha resultado corresponder aproximadamente con los mayores hitos en la inmunosupresión en el trasplante cardíaco, como son los cambios en el Inhibidor de la Calcineurina y en el Antimitótico predominante.

La selección, para el estudio, de únicamente aquellos casos correspondientes a pacientes supervivientes más de un año, disminuye notablemente el tamaño muestral considerado en el presente estudio. La razón para hacer la selección con el referido criterio, radica en el objetivo mismo del estudio (evaluar la evolución de la inmunosupresión a medio y largo plazo), cuestión que, obviamente, no es posible analizar en los receptores fallecidos en las fases precoces post-trasplante. El tamaño muestral del estudio, aunque apreciable para tratarse de un estudio unicéntrico, y en general mayor que muchos de los estudios disponibles en la literatura, es

relativamente reducido desde el punto de vista estadístico, y esto afecta sobre todo a la potencia estadística de ciertos análisis. Esto es especialmente reseñable a la hora de subdivisión de la serie en subgrupos, tal como se lleva a cabo para el análisis de las tendencias temporales. Por otra parte, el análisis de la inmunosupresión a largo plazo, en los casos correspondientes a pacientes de la Era Reciente del estudio, resulta especialmente limitado, ya que muchos de estos pacientes no superan el quinto año post-trasplante en el momento de la finalización del seguimiento.

El presente estudio es de naturaleza observacional y retrospectiva. Esta limitación es común a prácticamente todos los estudios publicados hasta la fecha en éste campo. Los pocos estudios prospectivos encontrados en la literatura, adolecen de escaso tamaño muestral, inferior a 50 casos. Sin embargo, a pesar de las limitaciones inherentes a este tipo de diseños, los datos corresponden al mundo real, sin selección predeterminada de los casos, lo que aporta información importante para la práctica clínica diaria. Es necesario remarcar que, a pesar de su naturaleza retrospectiva, el seguimiento de los casos correspondientes a pacientes del estudio, y los datos recogidos durante el mismo, está establecido prospectivamente, siendo exhaustivo y con escasas y no reseñables pérdidas.

Una de las principales fortalezas, del análisis del presente estudio, reside en la disponibilidad de información detallada sobre dosis de fármacos y niveles séricos de los mismos. No se ha podido encontrar un estudio de similares características en la literatura actual. Esto permite confirmar la hipótesis, con datos reales, de que la intensidad de la inmunosupresión ha ido disminuyendo de manera significativa a lo largo del tiempo y hasta el momento actual.

La decisión clínica, en cuanto a la indicación del tipo de inmunosupresor, dosificación del mismo, combinación de varios inmunosupresores, y en cuanto a la retirada de corticoides, se realiza a discreción del clínico responsable del paciente en cada momento. Dado que el equipo lo conforman varios especialistas, hay que asumir un cierto grado de variabilidad en cuanto a criterios clínicos de selección de los diferentes inmunosupresores, dosificación de los fármacos y retirada de corticoides.

Las principales referencias del estudio son necesariamente los datos recogidos en grandes Registros multicéntricos, como el Registro de la ISHLT y el RETC. Aunque ambos Registros presentan limitaciones importantes, que ya se han expuesto con anterioridad, estos Registros representan, sin duda, las fuentes de datos más amplias y sólidas que existen actualmente en la literatura.

Habiéndose analizado un amplio número de variables relacionadas con la inmunoterapia de inicio y mantenimiento, la comparación del presente estudio con otros estudios reportados en la literatura ha resultado limitada por los siguientes motivos:

- Gran heterogeneidad en el tamaño muestral, que además en muchos de los casos resulta demasiado pequeña para extraer conclusiones.
- Gran heterogeneidad en el diseño del estudio y criterios de selección.
- Falta de información y/o diversidad de protocolos de inmunosupresión de mantenimiento tras el trasplante cardíaco.
- Escasez de estudios aleatorizados que aporten resultados de niveles de inmunosupresores a largo plazo tras el trasplante cardíaco.

- Gran variabilidad del período post-trasplante al que se refieren los datos
- Falta de uniformidad en la unidad de medición de la dosis de los fármacos. En este sentido, resultan más consistentes las comparaciones que pueden realizarse con niveles séricos del fármaco, tal y como ocurre con los Inhibidores de la Calcineurina.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. Tanto el tipo de fármacos, como las pautas de inmunosupresión en trasplante cardíaco, han evolucionado de forma notable en los últimos 25 años
2. La información detallada, sobre la inmunosupresión en trasplante cardíaco, tanto en nuestro País como en el resto del Mundo, es relativamente limitada.
3. Existe una notable variabilidad en las alternativas terapéuticas inmunosupresoras entre los distintos centros mundiales.
4. El análisis y la sistematización cronológica de la inmunosupresión por períodos, en la cohorte del Hospital Valdecilla, muestra que, en general, se han seguido las tendencias globales establecidas en los grandes Registros, aunque con las siguientes variaciones :
  - a. En las Eras Inicial e Intermedia, las conversiones a nuevos fármacos (Tacrolimus y Micofenolato) se llevan a cabo con un cierto decalaje temporal en relación con estos Registros.
  - b. Los Inhibidores de la mTOR se han utilizado con más frecuencia que en otros centros
  - c. La tasa de retirada de corticoides con éxito, es sensiblemente más elevada que las reportadas en otros Registros.
5. La intensidad de la inmunosupresión se ha reducido apreciablemente a lo largo de la historia del trasplante.
6. Los exhaustivos datos obtenidos sobre las pautas de inmunosupresión, en el Programa de Trasplante del Hospital Valdecilla, pueden servir de referencia para futuros estudios comparativos.

## **VII. ANEXO**

### **HOJAS DE SEGUIMIENTO DE LA CONSULTA DE TRASPLANTE CARDÍACO**

ETIQUETA



<b>FECHA CONSULTA</b>																		
<b>LEUC/PLQ</b>																		
<b>Hto/Hb</b>																		
<b>Creat/CCR</b>																		
<b>HDL-c/LDL-c</b>																		
<b>FÁRMACO IS</b>																		
<b>NIVELES PLASMÁTICOS</b>																		
<b>ECO Dd/Ds/FE%</b>																		
<b>SIV/PP Derrame</b>																		
<b>BIOPSIA</b>																		
<b>DOSIS IS</b>																		
<b>Cya / TAC /</b>																		
<b>AZA /MMF</b>																		
<b>PREDNISONA</b>																		
<b>SRL / EVE</b>																		
<b>TA/PESO</b>																		

ETIQUETA



Fecha TXC		<b>CATETERISMO</b>			<b>ECO-STRESS</b>				
<b>DONANTE</b>		Fecha				Fecha			
Área TXC		CNG				Tiempo			
Edad/Sexo		TC/DA				Función			
Grupo ABO		CX				Isquemia			
Muerte		CD							
Ecocardio		Biopsia							
T Isquemia		PAP							
Serología		PAD							
<b>RECEPTOR</b>		PCP							
Etiología		GC/IC							
Códgo TXC		<b>EVOLUCIÓN</b>							
Técnica									
Grupo ABO									
Serologías									
Anti HLA									
FPI/Manejo									
Inducción									
Infección									
Evolución									

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>1</sup> Kaufmann S H **Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff.** Nature Immunology 2008; 9: 705-712.

<sup>2</sup> Schwarz H P, Dorner F. **Karl landsteiner and his major contributions to haematology.** British Journal of Haematology 2003; 121: 556–565

<sup>3</sup> Gordon S. **Elie Metchnikoff: Father of natural immunity.**Eur. J. Immunol. 2008. 38: 3257–3264.

<sup>4</sup> Dibardino D J. **The History and Development of Cardiac Transplantation.** Tex Heart Inst J 1999; 26: 198-205.

<sup>5</sup> Brink J G, Hassoulas J .**The first human heart transplant and further advances in cardiac transplantation at Groote Schuur Hospital and the University of Cape Town.** Cardiovasc J Afr 2009; 20: 31–35

<sup>6</sup> Valantine H A. **Long-term management and results in heart transplant recipients.** Cardiology clinics 1990; 8 (1): 141-148.

<sup>7</sup> McCarthy P M, Starnes V A, Shumway N E. **Heart and heart-lung transplantation: the Stanford experience.** Clinical transplants 1989 : 63-69.

<sup>8</sup> Cheng M. **Hartmann Stahelin (1925–2011) and the contested history of Cyclosporin A.** Clin Transplant 2013; 27 (3): 326-329.

<sup>9</sup> Heusler K, Pletscher A. **The controversial early history of Cyclosporin.** SWISS MED WKLY 2001; 131: 299–302.

---

<sup>10</sup> Hunt S A, Haddad F. **The changing face of heart transplantation.** J Am Coll Cardiol 2008; 52: 587-598.

<sup>11</sup> Dandel M, Lehmkuhl H B, Knosalla C et al. **Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients outcome after heart transplantation.** Transplant Immunology 2010; 23: 93-103.

<sup>12</sup> Baran D A, Galin I D, Gass A L, et al. **Current practices: immunosuppression induction, maintenance and rejection regimens in contemporary post-heart transplant patient treatment.** Curr Opin Cardiol. 2002; 17 (2): 165-170.

<sup>13</sup> Rizeq M N, Masek M A, Billingham M E. **Acute rejection: significance of elapsed time after transplantation.** J Heart Lung Transplant. 1994; 13 (5): 862-868.

<sup>14</sup> 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): 4B-54B.

<sup>15</sup> Kobashigawa J A, Miller L W, Russell S D et al. **Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil (MMF) or Sirolimus vs. Cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report.** Am J Transplant. 2006; 6 (6): 1377-1386.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> Taylor D O, Barr M L, 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.

<sup>18</sup> Eisen H J, Tuzcu E M, 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.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> Baran D A, Zucker M J, Arroyo L H 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.

<sup>21</sup> 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.

<sup>22</sup> Reichart B, Meiser B, Vigano M et al. **European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one year results-European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group.** J Heart Lung Transplant. 1998; 17 (8): 775-781.

<sup>23</sup> 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.

---

<sup>24</sup> 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 ;67 (12): 1039-1051.

<sup>25</sup> Lund L H, Edwards L B, Kucheryavaya A Y 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; 33 (10): 996-1008. SLIDE 60. Disponible en: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>

<sup>26</sup> Allison A C. **Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward**. Immunopharmacology 2000; 47: 63–83

<sup>27</sup> Woodley S L, Renlund D G, O'Connell J B et al. **Immunosuppression following cardiac transplantation**. Cardiol Clin. 1990 Feb; 8(1):83-96.

<sup>28</sup> Matsuda S, Koyasu S. **Mechanisms of action of Cyclosporine**. Immunopharmacology 2000; 47: 119–125.

<sup>29</sup> Hamour I M, Lyster H S, Burke M M et al. **Mycophenolate Mofetil may allow Cyclosporine and Steroid sparing in de novo heart transplant patients**. Transplantation. 2007; 83 (5): 570-576.

- 
- <sup>30</sup> Castel M A, Farrero M, Vallejos I, Cardona M et al. **Primary immunosuppression and outcome differences after heart transplantation: tacrolimus versus Cyclosporine.** Transplant Proc. 2011; 43 (6): 2244-2246.
- <sup>31</sup> Lindenfeld J, Miller G G, Shakar S F et al. **Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient: Part II: Immunosuppressive Drugs.** Circulation. 2004; 110: 3858-3865
- <sup>32</sup> Sádaba B. **Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante.** An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 ( Suplemento 2): 207-218.
- <sup>33</sup> Stenton S B, Partovi N, Ensom M H. **Sirolimus: the evidence for clinical pharmacokinetic monitoring.** Clin Pharmacokinet. 2005; 44 (8): 769-786.
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> 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: 446-449.
- <sup>36</sup> Campistol J M, 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: 581-589.

---

<sup>37</sup> Kauffman H M, Cherikh W S, Cheng Y et al. **Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies.** Transplantation. 2005; 80: 883-889-.

<sup>38</sup> Kuppahally S, Al-Khalidi 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: 986-992.

<sup>39</sup> 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: 1135-1141.

<sup>40</sup> Taylor A L, Watson C J, Bradley J A et al. **Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanism of action and therapeutic efficacy.** Crit Rev Oncol Hematol. 2005; 56 (1): 23-46.

<sup>41</sup> Moons P, De Geest S, Abraham I et al. **Symptom experience associated with maintenance immunosuppression after heart transplantation: patients appraisal of side effects.** Heart Lung. 1998; 27 (5): 315-325.

<sup>42</sup> Citterio F. **Steroid side effects and their impact on transplantation outcome.** Transplantation. 2001; 72 (Suppl 12):S75-S80.

<sup>43</sup> Lund L H, Edwards L B, Kucheryavaya A Y 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; 34(10): 1244-1254. SLIDE 33. Disponible en

---

<https://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>

<sup>44</sup> González-Vílchez F, Segovia J, Almenar L et al. **Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXVI informe oficial de la sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplanta Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984- 2014)**. Rev Esp Cardiol 2015; 68 (11): 1008-1021.

<sup>45</sup> Crespo–Leiro M G, Delgado J, Almenar L et al. **Steroid use in heart transplant patients in Spain in the current era: a multicentre survey**. Transplantation Proceedings 2009; 41: 2244-2246.

<sup>46</sup> Alonso-Pulpón L, Segovia J, Gómez-Bueno et al. **Heart transplantation: organisational aspects and current trends in immunosuppression- a view from Spain**. Heart 2012; 98: 878-889.

<sup>47</sup> Patel J, Kobashigawa J A. **Minimization of immunosuppression: transplant immunology**. Transpl Immunol. 2008 ;20(1-2):48-54.

<sup>48</sup> Martin S T, Kato T S, Farr M et al. **Similar survival in patients following heart transplantation receiving induction therapy using Daclizumab vs Basiliximab**. Circulation Journal 2015; 79 (2): 368-374.

<sup>49</sup> Baran D A, Zucker M J, Arroyo L H 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; 4: 129-137.

---

<sup>50</sup> Meiser B, Reichart B, Adamidis I et al. **First experience with de novo Calcineurin-Inhibitor-Free Immunosuppression following cardiac transplantation.** American Journal of Trasplantation 2005; 5: 827-831.

<sup>51</sup> Mastrobuoni S, Ubilla M, Cordero A et al. **Two-Dose Daclizumab, Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Steroid-Free Regimen in De Novo Cardiac Transplant Recipients: Early Experience.** Transplantation Proceedings 2007; 39, 2163–2166.

<sup>52</sup> Meier-Kriesche H U, Li S, Gruessner R W et al. **Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004.** Am J Transplant. 2006; 6 (5 Pt 2): 1111-1131.

<sup>53</sup> Pham M X. **Induction and maintenance of immunosuppressive therapy in cardiac transplantation.** En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Consultado en Enero de 2015). Disponible en:  
<http://www.uptodate.com/contents/induction-and-maintenance-of-immunosuppressive-therapy-in-cardiac-transplantation>

<sup>54</sup> Costanzo M R, Dipchand A, Starling R et al. **The international Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients.** The Journal of Heart and Lung Transplantation 2010; 29 (8): 914-956

<sup>55</sup> Clinical Guidelines for adult Heart Transplantation. British Columbia 2014. Pag: 22-23. Disponible en  
[http://www.transplant.bc.ca/sites/default/files/documents/files/Clinical%20Guidelines%20for%20Adult%20Heart%20Transplantation\\_2014\\_1.pdf](http://www.transplant.bc.ca/sites/default/files/documents/files/Clinical%20Guidelines%20for%20Adult%20Heart%20Transplantation_2014_1.pdf)

---

<sup>56</sup> Palomo J, Bravo L. **Protocolo Asistencial al Trasplante Cardíaco. Hospital Gregorio Marañón** 2011. Pag: 6-7. Disponible en:

<https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=9&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwigzMvokebNAhVpDMAKHcacDfEQFghgMAg&url=http%3A%2F%2Ffiles.forocardio.webnode.es%2F200000052-86b1e87a8d%2F10.%2520Protocolo%2520Tasplante%2520card%25C3%25ADaco.pdf&usg=AFQjCNFT-skjm9RNzv3KNatRK76Zz6xOQA>

<sup>57</sup> Kobashigawa J A, Miller L W, Russell S D et al. **Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil or Sirolimus vs Cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1 year report** . American Journal of Transplantation 2006; 6: 1377-1386.

<sup>58</sup> Prada Delgado O, Crespo Leiro M (2013). **Manual de trasplante cardíaco para residentes**. A Coruña. Pag 12- 15. CONGREGA. ISBN 978-84-695-6803-3. Disponible en: [http://www.cardioatrio.com/images/stories/manuales/Manual\\_MIR.pdf](http://www.cardioatrio.com/images/stories/manuales/Manual_MIR.pdf)

<sup>59</sup> Yamani M H, Taylor D O. (2010) **Heart Transplantation**. (Fecha de consulta: 12 marzo 2015). Disponible en: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/heart-transplantation/>

<sup>60</sup> Segovia J, Gerosa G, Almenar L et al. **Impact of dose reductions on efficacy outcome in heart transplant patients receiving enteric-coated Mycophenolate Sodium or Mycophenolate Mofetil at 12 months post-transplantation**. Clin Transplant 2008; 22: 809–814.

---

<sup>61</sup> Grimm M, Rinaldi M, Yonan N A et al. **Superior prevention of acute rejection by Tacrolimus vs. Cyclosporine in heart transplant recipients. A large European trial.** American Journal of Transplantation 2006; 6: 1387-1397.

<sup>62</sup> Olivari M T, Jessen M E, Baldwin B J et al. **Triple-drug immunosuppression with Steroid discontinuation by six months after heart transplantation.** J Heart Lung Transplant 1995; 14 (1): 127-135.

<sup>63</sup> Rosenbaum D H, Adams B C, Mitchell J D et al. **Effects of early Steroid withdrawal after heart transplantation.** Ann Thorac Surg. 2006 ;82(2):637-644.

<sup>64</sup> Mehra M R, Uber P A, Scott R L et al. **Ethnic disparity in clinical outcome after heart transplantation is abrogated using Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil-based immunosuppression.** Transplantation 2002; 74 (11): 1568–1573.

<sup>65</sup> Meiser B, Kaczmarek I, Mueller M et al. **Low-dose Tacrolimus/Sirolimus and Steroid withdrawal in heart recipients is highly efficacious.** J Heart Lung Transplant 2007; 26: 598-603.

<sup>66</sup> Esmore D S, Sprat P M, Keogh A M et al. **Cyclosporine and Azathioprine immunosuppression without maintenance Steroids: a prospective randomized trial.** J Heart Transplant 1989; 8: 194-199.

<sup>67</sup> Keogh A, Macdonald P, Harvison A et al. **Five-year follow up of a randomized double-drug versus triple-drug therapy immunosuppressive trial after heart transplantation.** J Heart Lung Transplant 1992; 11: 550-555.

---

<sup>68</sup> Livi U, Luciani G B, Boffa G M et al. **Clinical results of Steroid-free induction immunosuppression after heart transplantation.** Ann Thorac Surg 1993; 55: 1160-1165.

<sup>69</sup> Yamani M H, Taylor D O, Czerr J et al. **Thymoglobulin induction and Steroid avoidance in cardiac transplantation: results of a prospective, randomized, controlled study.** Clin Transplant 2008; 22 (1): 76-71.

<sup>70</sup> Colvin-Adams M, Smith J M, Heubner B M et al. **OPTN/SRTR 2013 Annual report: Heart.** Am J Transplant. 2015;15 Suppl 2:1-28. Disponible en: <https://optn.transplant.hrsa.gov/>

<sup>71</sup> Na R, Laaksonen M A, Grulich A E et al. **Longitudinal dose and type of immunosuppression in a national cohort of Australian liver, heart, and lung transplant recipients, 1984-2006.** Clin Transplant. 2015; 29 (11): 978-990.

<sup>72</sup> Crespo Leiro M G, Bonet M J, Paniagua Martin M J et al. **Steroid withdrawal during 5 years following heart transplantation, and the relationship between Steroid dosage at 1-year follow-up 2 years: results from the RESTCO study.** Transplantation Proceedings 2012; 44: 2631-2634.

<sup>73</sup> Taylor D O, Edwards L B, Boucek M M et al. **The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Heart Transplant Report—2005.** J Heart Lung Transplant 2005; 24 (8): 945-955. **SLIDE 30.** Disponible en: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>

---

<sup>74</sup> Taylor D O, Edwards L B, Boucek MM et al. **The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-third Official Adult Heart Transplant Report—2006.** J Heart Lung Transplant 2006; 25 (8): 869-879. **SLIDE 31.** Disponible en: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>

<sup>75</sup> Taylor D O, Edwards L B, Boucek MM et al. **The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth Official Adult Heart Transplant Report—2007.** J Heart Lung Transplant 2007; 26 (8): 769-781. **SLIDE 32.** Disponible en: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>

<sup>76</sup> Taylor D O, Edwards L B, Aurora P et al. **The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Heart Transplant Report—2008.** J Heart Lung Transplant 2008; 27 (9): 943-956. **SLIDE 35.** Disponible en: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>

<sup>77</sup> Taylor D O, Stehlik J, Edwards L B et al. **The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report—2009.** J Heart Lung Transplant 2009; 28 (10): 1007-1022. **SLIDE 47.** Disponible en: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>

<sup>78</sup> Stehlik J, Edwards L B, Kucheryavaya A Y 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; 29 (10): 1089-1103. **SLIDE 58.** Disponible en: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>

---

<sup>79</sup> Stehlik J, Edwards L B, Kucheryavaya A Y et al. **The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Official Adult Heart Transplant Report—2011.** J Heart Lung Transplant 2011; 30 (10): 1078-1094. **SLIDE 12-15, 58.** Disponible en

<https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>

<sup>80</sup> Stehlik J, Edwards L B, Kucheryavaya A Y et al. **The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Official Adult Heart Transplant Report—2012.** J Heart Lung Transplant 2012; 31 (10): 1052-1064. **SLIDE 69, 72.**

Disponible en: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>

<sup>81</sup> Lund L H, Edwards L B, Kucheryavaya A Y et al. **The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; FocusTheme: Age.** J Heart Lung Transplant 2013; 32 (10): 951-964.

**SLIDE: 67, 68, 69.** Disponible en:

<https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>

<sup>82</sup> Chou C L, Chou C Y, Huang Y Y et al. **Prescription trends of immunosuppressive drugs in post-heart transplant recipients in Taiwan, 2000-2009.** Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014; 23 (12): 1312-1319.

<sup>83</sup> Kobashigawa J A, Stevenson L W, Brownfield E D et al. **Corticosteroid weaning late after heart transplantation: relation to HLA-DR mismatching and long-term metabolic benefits.** J Heart Lung Transplant. 1995; 14 (5): 963-967.

---

<sup>84</sup> Castel M A, Vallejos I, Ramos P et al. **Outcome after Steroid withdrawal in heart transplantation.** Transplant Proc. 2009; 41 (6): 2253-2255.

<sup>85</sup> Miller L W, Wolford T, McBride L R et al. **Successful withdrawal of Corticosteroids in heart transplantation.** J Heart Lung Transplant. 1992; 11 (2 Pt 2): 431-434.

<sup>86</sup> Kobashigawa J A, Stevenson L W, Brownfield E D et al. **Initial success of Steroid weaning late after heart transplantation.** J Heart Lung Transplant. 1992;11(2 Pt 2):428-430.

<sup>87</sup> Seydoux C, Berguer D G, Stumpe F et al. **Does early Steroid withdrawal influence rejection and infection episodes during the first 2 years after heart transplantation?** Transplant Proc. 1997;29(1-2):620-624.

<sup>88</sup> Delgado D, Arazi H C, Sellanes M et al. **Study of early Corticosteroid withdrawal in cardiac transplantation.** Transplant Proc. 1999 ; 31 (6): 2524-2525.

<sup>89</sup> Oaks T E, Wannenberg T, Close SA et al. **Steroid-free maintenance immunosuppression after heart transplantation.** Ann Thorac Surg. 2001; 72 (1): 102-106.

<sup>90</sup> Felkel T O, Smith AL, Reichenspurner H C et al. **Survival and incidence of acute rejection in heart transplant recipients undergoing successful withdrawal from Steroid therapy.** J Heart Lung Transplant. 2002; 21( 5): 530-539.

---

<sup>91</sup> Mehra M R, Uber P A, Park M H et al. **Corticosteroid weaning in the Tacrolimus and Mycophenolate era in heart transplantation: clinical and neurohormonal benefits.** Transplant Proc. 2004; 36 (10): 3152-3155.

<sup>92</sup> Opelz G, Döhler B, Laux G et al. **Collaborative Transplant Study. Long-term prospective study of Steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients.** Am J Transplant. 2005; 5 (4 Pt 1): 720-7208

<sup>93</sup> Teuteberg J J, Shullo M A, Zomak R et al. **Aggressive Steroid weaning after cardiac transplantation is possible without the additional risk of significant rejection.** Clin Transplant. 2008; 22 (6): 730-737.

<sup>94</sup> Delgado Jiménez J, Almenar Bonet L, Paniagua Martín M J et al. **Influence of Steroid dosage, withdrawal, and reinstatement on survival after heart transplantation: results from the RESTCO study.** Transplant Proc. 2012 ; 44 (9): 2679-2681.

<sup>95</sup> González-Vílchez F, Almenar L, Arizón J M et al. **Temporal trends in the use of proliferation signal inhibitors in maintenance heart transplantation: a Spanish multicentre study.** Transplantation proceedings 2010; 42: 2997-3000.

<sup>96</sup> Meiser B M, Groetzner J, Kaczmarek I et al. **Tacrolimus or Cyclosporine: which is the better partner for Mycophenolate Mofetil in heart transplant recipients?.** Transplantation 2004; 78: 591–598.

<sup>97</sup> Angermann C E, Störk S, Costard-Jäckle A et al. **Reduction of Cyclosporine after introduction of Mycophenolate Mofetil improves chronic renal dysfunction in heart**

---

**transplant recipients: The IMPROVED multi-centre study.** European Heart Journal 2004; 25: 1626-1634.

<sup>98</sup> Lehmkuhl H B, Arizon J, Vigano M et al. **Everolimus With Reduced Cyclosporine Versus MMF With Standard Cyclosporine in De Novo Heart Transplant Recipients.** Transplantation 2009; 88: 115–122.

<sup>99</sup> Gullestad L, Mortensen S, Eiskjæ H et al. **Two-Year Outcomes in Thoracic Transplant Recipients After Conversion to Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Within a Multicenter, Open-Label, Randomized Trial.** Transplantation 2010; 90: 1581–1589.

<sup>100</sup> Potena L, Prestinenzi P, Bianchi I G et al. **Cyclosporine lowering with Everolimus versus Mycophenolate Mofetil in heart transplant recipients: Long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study.** J Heart Lung Transplant 2012; 31: 565–570.

<sup>101</sup> Guethoff S, Meiser B M, Groetzner J et al. **Ten-year results of a randomized trial comparing Tacrolimus versus Cyclosporine a in combination with Mycophenolate Mofetil after heart transplantation.** Transplantation 2013; 95 (4): 629–634.

<sup>102</sup> Kaczmarek I, Zaruba M M, Ricarda Reimann A et al. **Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil or Sirolimus compared with calcineurin inhibitor-free immunosuppression (Sirolimus/Mycophenolate Mofetil) after heart transplantation: 5-year results.** J Heart Lung Transplant 2013; 32 (3): 277-284.

<sup>103</sup> Taylor D O, Barr M L, Radovancevic B et al. **A randomized, multicenter comparison of Tacrolimus and Cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac**

---

**transplantation: decreased hiperlipidemia and hypertension with Tacrolimus. J Heart**

Lung Transplant 1999; 18 (4): 336-346.

