

Artículo original

# Eficacia y seguridad del uso *de novo* y precoz de tacrolimus de liberación prolongada en el trasplante cardiaco



Francisco González-Vílchez<sup>a,\*</sup>, José Luis Lambert<sup>b</sup>, Diego Rangel<sup>c</sup>, Luis Almenar<sup>d</sup>, José Luis de la Fuente<sup>e</sup>, Jesús Palomo<sup>f</sup>, Beatriz Díaz Molina<sup>b</sup>, Ernesto Lage<sup>c</sup>, Ignacio Sánchez Lázaro<sup>d</sup> y José A. Vázquez de Prada<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

<sup>b</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>c</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>d</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

<sup>e</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Clínico de Valladolid, Valladolid, España

<sup>f</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

## Historia del artículo:

Recibido el 12 de noviembre de 2016

Aceptado el 14 de marzo de 2017

On-line el 13 de octubre de 2017

## Palabras clave:

Tacrolimus

Trasplante cardiaco

Rechazo

Infección

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El tacrolimus de liberación prolongada (TLP) permite una dosificación única diaria, lo que simplifica el régimen inmunosupresor. El presente estudio describe la eficacia y la seguridad del uso de TLP *de novo* y precoz para el trasplante cardiaco.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico para comparar el uso *de novo* de TLP (grupo de TLP; n = 94), tacrolimus de liberación estándar (grupo de TLE; n = 42) y la conversión precoz (CP) de TLP a TLE (grupo de CP; n = 44). El TLP se usó entre 2007 y 2012. Se analizaron la tasa de incidencia de rechazo agudo, infección e infección por citomegalovirus al primer año tras el trasplante, así como parámetros de seguridad.

**Resultados:** Entre los grupos no hubo diferencias significativas en la dosis diaria y las concentraciones séricas de tacrolimus durante el primer año tras el trasplante. La incidencia de rechazo fue de 1,05 (IC95%, 0,51-1,54), 1,39 (IC95%, 1,00-1,78) y 1,11 (IC95%, 0,58-1,65) eventos/pacientes-años en los grupos de TLE, TLP y CP respectivamente (p = 0,48). La incidencia de infección fue de 0,75 (IC95%, 0,60-0,86), 0,62 (IC95%, 0,52-0,71) y 0,55 (IC95%, 0,40-0,68) en los grupos de TLE, TLP y CP respectivamente (p = 0,46). Se produjo infección por citomegalovirus en el 23,8, el 20,2 y el 18,2% respectivamente (p = 0,86). No hubo diferencias significativas entre los grupos en los parámetros de seguridad o la función del injerto. Falleció 1 paciente del grupo de TLE y 2 del grupo de TLP.

**Conclusiones:** Parece que el uso *de novo* de TLP o la CP de TLP a TLE tienen similares eficacia y seguridad que el TLE en el trasplante cardiaco.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Efficacy and Safety of *de Novo* and Early Use of Extended-release Tacrolimus in Heart Transplantation

### ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The extended-release formulation of tacrolimus (ERT) allows once-daily dosage, thus simplifying the immunosuppressive regimen. This study aimed to describe the safety and efficacy of the *de novo* and early use of ERT in heart transplantation.

**Methods:** This was an observational, retrospective, multicenter study comparing the safety and efficacy of the *de novo* use of ERT (ERT group [n = 94]), standard-release tacrolimus (SRT group [n = 42]) and early conversion (EC) from SRT to ERT (EC group [n = 44]). Extended-release tacrolimus was used between 2007 and 2012. One-year incidence rates of acute rejection, infection, and cytomegalovirus infection were analyzed. Safety parameters were also evaluated.

**Results:** There were no significant between-group differences in the daily dose or trough levels of tacrolimus during the first year after transplantation. The rejection incidence rates were 1.05 (95%CI, 0.51-1.54), 1.39 (95%CI, 1.00-1.78), and 1.11 (95%CI, 0.58-1.65) episodes per patient-years in the SRT group, ERT group, and EC group, respectively (P = .48). The infection incidence rates were 0.75 (95%CI, 0.60-0.86), 0.62 (95%CI, 0.52-0.71), and 0.55 (95%CI, 0.40-0.68) in the SRT group, ERT group, and EC group, respectively (P = .46). Cytomegalovirus infection occurred in 23.8%, 20.2%, and 18.2% of the patients, respectively (P = .86). No significant between-group differences were found in laboratory tests or in allograft function. There was 1 death in the SRT group and 2 in the ERT group.

## Keywords:

Tacrolimus

Heart transplantation

Rejection

Infection

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avda. Valdecilla s/n, 39008 Santander, Cantabria, España. Correo electrónico: [cargvf@gmail.com](mailto:cargvf@gmail.com) (F. González-Vílchez).

**Conclusions:** Both *de novo* and early use of ERT seem to have similar safety and efficacy profiles to conventional SRT-based immunosuppression.

Full English text available from: [www.revespcardiologia.org/en](http://www.revespcardiologia.org/en)

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

CMV: citomegalovirus  
CP: conversión precoz  
TLE: tacrolimus de liberación estándar  
TLP: tacrolimus de liberación prolongada

## INTRODUCCIÓN

A pesar de la escasez de donantes, el trasplante cardiaco sigue siendo el patrón de referencia del tratamiento en casos seleccionados de insuficiencia cardiaca avanzada<sup>1</sup>. En la última década, el tacrolimus ha pasado a ser el inhibidor de calcineurina de uso más frecuente en el trasplante cardiaco<sup>2</sup>. El tacrolimus se comercializa en todo el mundo en una formulación oral de liberación inmediata, que se administra 2 veces al día (tacrolimus de liberación estándar [TLE]). Recientemente se ha desarrollado una formulación oral de liberación prolongada de tacrolimus (tacrolimus de liberación prolongada [TLP]), que permite la administración una sola vez al día. La evaluación farmacocinética realizada en pacientes trasplantados cardiacos estables<sup>3</sup> ha demostrado que el TLP proporciona una exposición a tacrolimus similar (evaluada mediante el área de la curva de 24 h y la variabilidad individual e interindividual) en comparación con el TLE. Además, ambas formulaciones mostraron una correlación similar entre el área bajo la curva de 24 h y la concentración mínima, lo cual permite el uso de las concentraciones valle en suero para una eficaz monitorización del fármaco. Cuando se emplea el TLP, alrededor de un tercio de los pacientes trasplantados necesitan un aumento de la dosis de tacrolimus respecto a la dosis previa de TLE<sup>3,4</sup>. Sin embargo, 1 dosis diaria puede conllevar una simplificación de la pauta de inmunosupresión y, por consiguiente, una mejora de la adherencia<sup>5</sup>.

Hasta el momento, varios estudios han evaluado la seguridad, la eficacia y la tolerabilidad del paso del TLE al TLP en pacientes trasplantados cardiacos estables<sup>3-6</sup>. En cambio, los datos sobre la seguridad y la eficacia del uso del TLP *de novo* (es decir, desde el principio de la inmunosupresión posterior al trasplante) están limitados a estudios de pequeño tamaño muestral<sup>7-12</sup>. El objetivo de este estudio es conocer la seguridad y la eficacia del uso precoz de TLP en comparación con TLE en un estudio multicéntrico de mayor tamaño muestral.

## MÉTODOS

Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo, a iniciativa del investigador y financiado por la industria, que se llevó a cabo según el principio de intención de tratar. La coordinación de los 6 centros participantes de diversos lugares de España, el proceso de validación (adjudicación) y los análisis se realizaron de manera centralizada según las normas del Registro Español de Trasplante Cardiaco<sup>13</sup>. Los datos se obtuvieron del Registro Español de Trasplante Cardiaco y de una revisión de historias clínicas usando un formulario estandarizado y con variables predefinidas. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria (España).

## Pacientes del estudio

Se incluyó a los pacientes sometidos a un único trasplante cardiaco antes del 31 de diciembre de 2012 que habían sobrevivido más de 7 días tras la operación. Los centros participantes identificaron a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y recibieron TLP (Advagraf, Astellas Pharma Europa Ltd.; Staines, Reino Unido) en los primeros 15 días tras el trasplante (grupo de TLP). Para la comparación se utilizó una serie consecutiva de pacientes trasplantados que inicialmente recibieron TLE (Prograf, Astellas Pharma Europa Ltd.; Staines, Reino Unido), con un tamaño muestral similar al del grupo de TLP. En esta muestra, se identificaron a continuación 2 subgrupos de pacientes: los tratados con TLE durante todo el estudio (grupo de TLE) y los que recibieron inicialmente TLE y luego pasaron sistemáticamente a TLP en los 6 meses siguientes al trasplante debido a una estrategia inmunosupresora específica del centro (grupo de conversión precoz [CP]). A algunos de los pacientes del estudio ya se los ha descrito en parte en publicaciones anteriores<sup>8</sup>.

## Métodos y criterios de valoración

Las pautas de inmunosupresión (tipo de fármaco inmunosupresor, dosis diarias y concentraciones valle), así como los datos analíticos y clínicos, se registraron 1 vez al mes durante los primeros 6 meses siguientes al trasplante y después a los 9 y los 12 meses. El objetivo principal fue la tasa de incidencia del rechazo a 1 año. Los objetivos secundarios fueron la tasa de incidencia de infecciones a 1 año y la evaluación de la seguridad (parámetros analíticos, función ventricular izquierda, retirada del fármaco y mortalidad).

La vigilancia del rechazo se basó en el uso convencional de la biopsia endomiocárdica sistemática en todos los centros, excepto 1 que realizó un seguimiento clínico y ecocardiográfico y la biopsia solo se tomó de algunos pacientes seleccionados. Para los fines de este estudio, el rechazo agudo se definió, según se ha descrito con anterioridad, como un evento clínico (observaciones de la biopsia endomiocárdica, una ecocardiografía que indicara disfunción del ventrículo o hemodinámica anormal) que motivara un aumento transitorio de la inmunosupresión, consistente en una tanda corta de corticoides por vía oral o intravenosa a dosis altas, con o sin tratamiento citolítico<sup>14</sup>. El deterioro hemodinámico se definió por 1 o más de las siguientes características: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 30\%$  o disminución en un 20% respecto al valor basal, índice cardiaco  $< 2,0$  l/min/m<sup>2</sup> o una disminución del 25% respecto al valor basal o necesidad de fármacos inotrópicos o de implante de un dispositivo de asistencia ventricular. Un evento infeccioso se definió como la infección que requiere ingreso hospitalario o que motiva que se prolongue una hospitalización ya en curso, o por la administración de un tratamiento antimicrobiano intravenoso o de un tratamiento específico (p. ej., por infecciones oportunistas). La infección por citomegalovirus (CMV) se definió por el aislamiento de CMV o por la detección de proteínas o ácido nucleico del virus en cualquier líquido corporal o muestra de tejido. La función renal se evaluó mediante el filtrado glomerular estimado según la ecuación de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*<sup>15</sup>. La diabetes de nueva aparición después del trasplante se definió como el empleo de antidiabéticos orales y/o insulina por pacientes sin un diagnóstico de diabetes previo al trasplante.

## Análisis estadístico

A menos que se indique otra cosa, las variables continuas se resumen en media  $\pm$  desviación estándar. Las variables discretas se expresan como porcentajes. Las diferencias entre los 3 grupos en cuanto a las variables continuas se analizaron con ANOVA de una vía (prueba de Welch) y la prueba de correlación mínima significativa de Fisher para las comparaciones *post-hoc*. Las diferencias en las variables discretas se evaluaron con la prueba de  $\chi^2$ . No se realizaron imputaciones de los valores no disponibles.

Se analizaron los cambios en las variables continuas durante el periodo de estudio mediante modelos lineales de efectos fijos con medidas repetidas. Los parámetros clínicos (rechazo, infección, infección por CMV) se evaluaron mediante las respectivas tasas de incidencia acumulada. La tasa de incidencia se estimó como el número de episodios aparecidos durante 1 año después del trasplante/ppacientes-año de seguimiento acumulado. Para introducir un ajuste por las diferencias en las características basales de los grupos, se aplicó la regresión de Poisson o la regresión binomial negativa, según fuera apropiado, incluyendo como variables independientes el grupo de estudio y otras

variables clínicas de interés. Se calcularon las *odds ratio* en comparación con el grupo de TLE, tomado como grupo de referencia. En todo el estudio se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron con los paquetes comerciales SPSS 20.0 y Stata 12.

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

Formaron la población del estudio 42 pacientes del grupo de TLE, 94 del grupo de TLP y 44 del grupo de CP. La media de tiempo hasta la conversión de TLE a TLP en el grupo de CP fue  $4,3 \pm 1,4$  (intervalo, 1-6) meses. Las principales características demográficas y clínicas de los receptores y los donantes y las intervenciones quirúrgicas realizadas en los 3 grupos de estudio se resumen en la [tabla 1](#). Los grupos diferían respecto a algunas de las características basales. Las diferencias más notables se observaron entre los grupos de CP y TLE. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de TLP y TLE.

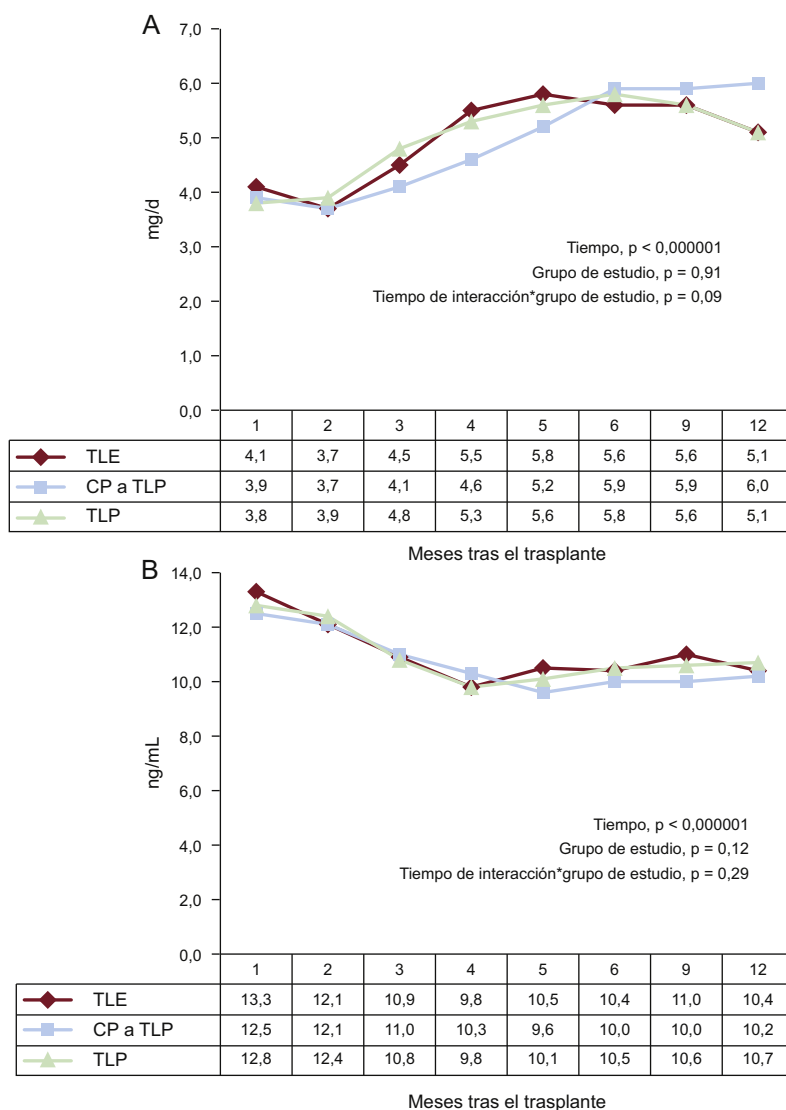
**Tabla 1**  
Características basales de los grupos de estudio

	SRT (n=42)	TLP (n=94)	CP a TLP (n=44)
Edad (años)	52,8 $\pm$ 9,6	54,7 $\pm$ 10,3	51,6 $\pm$ 10,7
Varones, %	78,6	83,0	70,5
Índice de masa corporal	25,5 $\pm$ 3,6	25,9 $\pm$ 4,3	25,7 $\pm$ 3,7
Diagnóstico de cardiopatía principal, %			
Isquémica	50,0	46,8	50,0
Dilatada	38,1	40,4	36,4
Otras	11,9	12,8	13,6
Clase funcional de la NYHA, %			
III	23,8	8,5	11,4
III-IV	50,0	52,1	47,7
IV	26,2	39,4	40,9
Hipertensión, %	40,5	40,4	23,3
Diabetes, %	26,2	21,3	6,8 <sup>a,b</sup>
CMV (+), %	78,6	83,0	77,3
Resistencia vascular pulmonar ( $\text{din} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ )	192 $\pm$ 104	184 $\pm$ 112	224 $\pm$ 96
Apoyo circulatorio mecánico, %	7,1	11,7	20,5 <sup>a</sup>
Ventilación mecánica, %	9,5	9,6	9,1
Cirugía cardíaca previa al trasplante, %	23,8	32,3	29,5
Cáncer previo al trasplante, %	2,4	3,2	6,8
Infección previa al trasplante, %	0,0	5,3	18,2 <sup>a,b</sup>
Edad del donante (años)	35,0 $\pm$ 12,4	40,5 $\pm$ 13,3	43,6 $\pm$ 10,2*
Donante de varón, %	26,2	31,9	38,6
Índice de masa corporal del donante	26,2 $\pm$ 4,3	26,3 $\pm$ 3,6	26,0 $\pm$ 3,7
CMV (+) en donante, %	43,9	45,2	66,7 <sup>a,b</sup>
Causa de la muerte del donante, %			
Traumatismo craneal	57,5	43,0	20,5 <sup>a</sup>
Ictus	35,0	49,5	68,2
Otros	7,5	7,5	11,4
CMV (-) en el receptor/CMV (+) en el donante, %	4,8	10,6	18,2 <sup>a</sup>
Peso del receptor/peso del donante	0,97 $\pm$ 0,21	0,97 $\pm$ 0,16	0,98 $\pm$ 0,16
Receptor varón/donante mujer, %	21,7	30,4	17,5
Tiempo de isquemia fría (min)	201 $\pm$ 63	196 $\pm$ 57	187 $\pm$ 54
Seguimiento acumulado (años-paciente)	41,1	93,5	44,0

CMV: citomegalovirus; CP: conversión precoz; NYHA: New York Heart Association; TLE: tacrolimus de liberación estándar; TLP: tacrolimus de liberación prolongada.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  respecto al TLP.

<sup>b</sup>  $p < 0,05$  respecto a TLP.



**Figura 1.** A: dosis diaria de tacrolimus según el grupo de estudio (TLE, TLP, CP de TLE a TLP); se presentan los valores medios (mg/día) en la tabla siguiente. B: concentraciones valle de tacrolimus en suero según el grupo de estudio (TLE, TLP, CP de TLE a TLP); se presentan los valores medios (ng/ml) en la tabla siguiente. CP: conversión precoz; TLE: tacrolimus de liberación estándar; TLP: tacrolimus de liberación prolongada.

### Dosis y concentraciones séricas de tacrolimus

Los datos relativos a las dosis y las concentraciones séricas de tacrolimus se resumen en las [figuras 1 A y 1 B](#) respectivamente. La dosis media diaria de tacrolimus aumentó significativamente en el primer año después del trasplante ( $p < 0,000001$ ). Esto se observó con independencia del grupo de estudio ( $p = 0,91$ ) ([figura 1 A](#)). Se observó una tendencia opuesta por lo que respecta a las concentraciones valle de tacrolimus ([figura 1 B](#)), que mostraron una disminución muy significativa en el periodo de estudio ( $p < 0,000001$ ). En general, las concentraciones séricas medias no mostraron diferencias entre los grupos ( $p = 0,12$ ).

### Inmunosupresión concomitante

En el conjunto de la población, se utilizó un tratamiento de inducción en 152 receptores (84,4%): basiliximab en 148 (82,2%), daclizumab en 2 (1,1%) y OKT3 en 2 (1,1%). Hubo diferencias significativas entre los grupos por lo que respecta a la tasa de uso de tratamiento de inducción: el 73,8% en el grupo de TLE, el 90,4% en el de TLP y el 81,8% en el de CP ( $p = 0,002$ ). En todos los pacientes, la

inmunosupresión concomitante consistió en micofenolato (MMF) y prednisona. Los cambios en las dosis diarias de MMF y prednisona se resumen en la [tabla 2](#). La dosis media diaria de MMF fue similar en los 3 grupos durante todo el estudio ( $p = 0,47$ ). La dosis media diaria de prednisona fue significativamente mayor en el grupo de CP que en los de TLE ( $p = 0,001$ ) y TLP ( $p = 0,009$ ). Los porcentajes de retirada completa de la prednisona a 1 año fueron del 42,9, el 40,4 y el 38,6% de los grupos de TLE, TLP y CP respectivamente ( $p = 0,92$ ).

Los porcentajes de tratamiento con estatinas fueron menores en el grupo de TLP (75,5%) que en los de TLE (90,2%) y CP (93,2%) ( $p = 0,014$ ).

### Rechazo

En total, hubo 222 episodios de rechazo en 83 pacientes (tasa de incidencia, 1,23 episodios/paciente-año; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,97-1,50). Se observaron 43 episodios de rechazo en 18 pacientes del grupo de TLE, 130 episodios en 47 pacientes del grupo de TLP y 49 episodios en 18 pacientes del grupo de CP. Las tasas de incidencia fueron, respectivamente, de 1,05 (IC95%, 0,51-1,54), 1,39 (IC95%, 1,00-1,78) y 1,11 (IC95%, 0,58-1,65) episodios/paciente-año ( $p = 0,48$ ). Ninguna de las comparaciones

**Tabla 2**  
Inmunosupresión concomitante, datos de análisis de laboratorio, presión arterial y función ventricular durante el estudio, por grupos

Variable/tiempo tras el trasplante	Grupo de TLE	Grupo de TLP	Grupo de CP	p <sup>a</sup>
<i>Dosis de MMF (g/día)</i>				
1 mes	1,76 ± 0,46	1,78 ± 0,51	1,71 ± 0,59	0,48
6 meses	1,38 ± 0,75	1,57 ± 0,65	1,46 ± 0,63	
12 meses	1,23 ± 0,71	1,41 ± 0,69	1,42 ± 0,64	
<i>Dosis de prednisona (mg/día)</i>				
1 mes	16,1 ± 9,1	18,5 ± 13,0	23,1 ± 13,8 <sup>b</sup>	0,003
6 meses	4,7 ± 2,5	5,6 ± 3,3	7,5 ± 5,5 <sup>b,c</sup>	
12 meses	2,3 ± 3,0	2,3 ± 2,8	3,6 ± 5,6	
<i>TFGe (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</i>				
1 mes	77,0 ± 28,9	83,0 ± 28,1	78,5 ± 26,4	0,92
6 meses	62,2 ± 29,4	63,6 ± 23,5	65,9 ± 28,3	
12 meses	68,8 ± 28,2	66,1 ± 26,6	67,8 ± 29,5	
<i>Glucosémica a los 12 meses (%)</i>				
Diabéticos	5,8 ± 0,8	6,5 ± 1,0	5,8 ± 0,8	0,08
No diabéticos	5,0 ± 0,8 <sup>c</sup>	5,8 ± 0,4	5,4 ± 0,5 <sup>c</sup>	0,005
<i>Leucocitos, ×10<sup>3</sup></i>				
1 mes	9,6 ± 6,3	7,9 ± 2,9	8,1 ± 2,7	0,59
6 meses	6,2 ± 2,3	6,9 ± 4,4	6,5 ± 2,6	
12 meses	5,9 ± 1,8	6,2 ± 2,4	5,8 ± 2,5	
<i>Plaquetas, ×10<sup>3</sup></i>				
1 mes	249 ± 102	241 ± 92	249 ± 109	0,66
6 meses	233 ± 87	206 ± 62	203 ± 60	
12 meses	208 ± 68	201 ± 67	202 ± 68	
<i>Hemoglobina (mmol/l)</i>				
1 mes	6,9 ± 0,9	6,9 ± 0,9	7,0 ± 0,7	0,24
6 meses	7,4 ± 0,9	7,4 ± 0,9	7,8 ± 0,8	
12 meses	7,9 ± 0,8	7,6 ± 0,9	7,8 ± 0,8	
<i>ALT (μkat/l)</i>				
1 mes	0,56 ± 0,27	0,82 ± 1,00	0,75 ± 0,81	0,46
6 meses	0,41 ± 0,23	0,40 ± 0,24	0,48 ± 0,37	
12 meses	0,43 ± 0,29	0,39 ± 0,26	0,40 ± 0,21	
<i>Bilirrubina (μmol/l)</i>				
1 mes	17,8 ± 18,1	16,8 ± 14,2	14,4 ± 7,7	0,18
6 meses	8,4 ± 4,1	10,8 ± 5,0	9,2 ± 2,9	
12 meses	8,2 ± 3,6	12,5 ± 6,3	10,8 ± 12,1	
<i>cLDL (mmol/l)</i>				
1 mes	2,44 ± 0,89	2,29 ± 0,87	2,31 ± 0,89	0,89
6 meses	2,29 ± 0,66	2,37 ± 1,02	2,25 ± 0,61	
12 meses	2,02 ± 0,54	2,43 ± 0,95	2,35 ± 0,68	
<i>Triglicéridos (mmol/l)</i>				
1 mes	1,53 ± 0,63	1,32 ± 0,48	1,39 ± 0,60	0,65
6 meses	1,47 ± 0,57	1,43 ± 0,61	1,63 ± 0,72	
12 meses	1,42 ± 0,55	1,60 ± 0,84	1,63 ± 1,00	
<i>PAS (mmHg)</i>				
1 mes	133,3 ± 19,3	132,1 ± 21,1	130,7 ± 16,2	0,64
6 meses	129,6 ± 19,9	130,5 ± 15,4	132,3 ± 13,6	
12 meses	138,5 ± 18,5	131,5 ± 16,3	130,0 ± 10,7	
<i>FEVI (%)</i>				
1 mes	65,8 ± 7,8	65,5 ± 6,9	65,6 ± 6,1	0,30
6 meses	66,9 ± 5,8	64,2 ± 7,8	63,7 ± 7,2	
12 meses	65,8 ± 9,5	64,9 ± 7,1	63,8 ± 6,6	

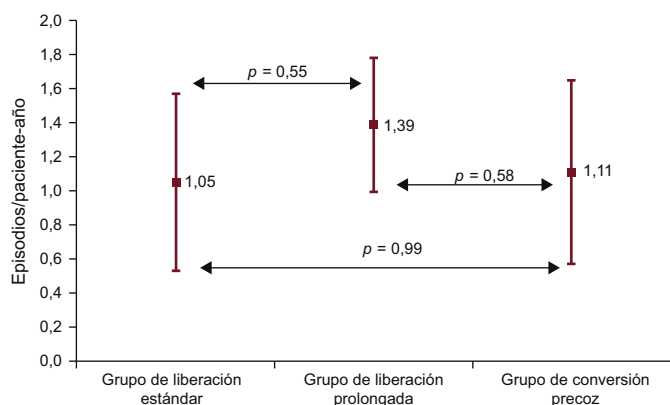
ALT: alanina aminotransferasa; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CP: conversión precoz; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MMF: micofenolato mofetilo; PAS: presión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; TLE: tacrolimus de liberación estándar; TLP: tacrolimus de liberación prolongada.

Los valores expresan media ± desviación estándar.

<sup>a</sup> Valor de p para las diferencias entre los grupos.

<sup>b</sup> p < 0,05 respecto al grupo de TLE.

<sup>c</sup> p < 0,05 respecto al grupo de TLP.



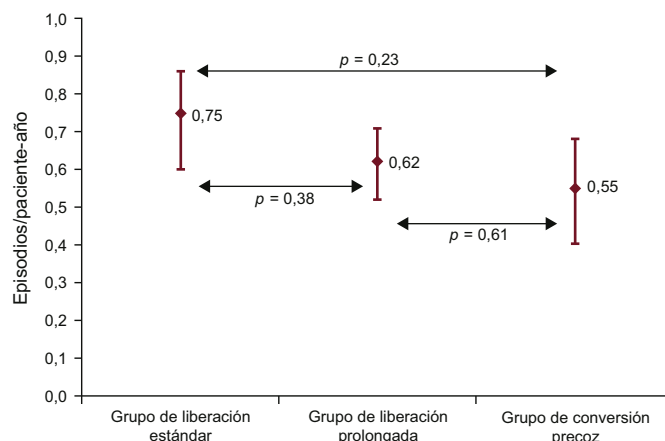
**Figura 2.** Tasa de incidencia (episodios/paciente-año) del rechazo según el grupo de estudio.

entre los grupos alcanzó significación estadística (figura 2). En comparación con el grupo de TLE, la *odds ratio* del rechazo (ajustada por edad y sexo del receptor, diabetes previa al trasplante, infección previa al trasplante, uso de apoyo circulatorio mecánico, edad y sexo del donante, causa de muerte del donante, discrepancia de serología de CMV entre receptor y donante, uso de tratamiento de inducción y uso de estatinas) fue de 0,99 (IC95%, 0,56-1,75) en el grupo de TLP ( $p = 0,99$ ) y 0,85 (IC95%, 0,44-1,65) en el de CP ( $p = 0,85$ ) (tabla 1 del material suplementario). Se construyó un segundo modelo añadiendo el hecho de que se sometió a algunos pacientes del estudio a una vigilancia del rechazo no sistemática mediante biopsia endomiocárdica como covariable. Los valores de *odds ratio* del rechazo en ese modelo fueron 1,14 (IC95%, 0,63-2,04) en el grupo de TLP ( $p = 0,67$ ) y 1,05 (IC95%, 0,53-2,12) en el de CP ( $p = 0,87$ ) (tabla 2 del material suplementario).

Se observó deterioro hemodinámico en 28 (12,6%) de los episodios de rechazo, sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos (el 20,9% en el grupo de TLE, el 10,8% en el de TLP y el 10,2% en el de CP;  $p = 0,19$ ). Se utilizó un tratamiento citolítico contra el rechazo para el 11,6, el 10,0 y el 4,1% de los pacientes de los grupos de TLE, TLP y CP respectivamente ( $p = 0,37$ ). No se produjo ninguna muerte relacionada con el rechazo.

## Infecciones

En el conjunto de la población, hubo 113 episodios de infección no relacionados con CMV en 73 pacientes (tasa de incidencia, 0,63 episodios/paciente-año; IC95%, 0,56-0,70). Se observaron 31 episodios de infección en 18 pacientes del grupo de TLE, 58 episodios en



**Figura 3.** Tasa de incidencia (episodios/paciente-año) de la infección según el grupo de estudio.

37 pacientes del grupo de TLP y 24 episodios en 18 pacientes del grupo de CP. Las tasas de incidencia fueron 0,75 (IC95%, 0,60-0,86), 0,62 (IC95%, 0,52-0,71) y 0,55 (IC95%, 0,40-0,68) episodios/paciente-año ( $p = 0,46$ ). Ninguna de las comparaciones entre los grupos alcanzó significación estadística (figura 3). En comparación con el grupo de TLE, la *odds ratio* de la infección (ajustada por edad y sexo del receptor, índice de masa corporal del receptor, cirugía cardíaca previa, diabetes previa al trasplante, infección antes del trasplante, uso de apoyo circulatorio mecánico, ventilación mecánica antes del trasplante, discrepancia de serología del CMV entre receptor y donante, uso de tratamiento de inducción, uso de estatinas, urgencia de la intervención y tiempo de isquemia fría) fue 0,83 (IC95%, 0,51-1,34) en el grupo de TLP ( $p = 0,44$ ) y 0,62 (IC95%, 0,34-1,13) en el de CP ( $p = 0,12$ ) (tabla 3 del material suplementario).

El microorganismo causal y la localización de los episodios infecciosos se resumen en la tabla 3. Hubo una tendencia a mayores tasas de bacteriemia en los grupos de TLP y CP en comparación con el de TLE. En cambio, se observó una tendencia a mayores tasas de infecciones virales (principalmente por herpes zóster) en el grupo de TLE que en los grupos de TLE y CP. No hubo ninguna muerte relacionada con infecciones.

Se produjo una infección/enfermedad por CMV en 10 receptores (23,8%) del grupo de TLE, 19 (20,2%) del de TLP y 8 (18,2%) del de CP ( $p = 0,86$ ). Los valores de *odds ratio* (ajustados por edad y sexo del receptor, diabetes previa al trasplante, infección previa al trasplante, discrepancia de la serología de CMV entre receptor y donante, uso de tratamiento de inducción, uso de tratamiento profiláctico contra CMV y total de episodios de rechazo agudo del

**Tabla 3**

Características de los episodios infecciosos

	Grupo de liberación estándar	Grupo de liberación prolongada	Grupo de conversión precoz	p
<i>Microorganismo, n (%)</i>				0,089
Bacterias	27,3	59,5	56,5	
Virus	40,9	24,3	8,7	
Hongos	13,6	5,4	8,7	
Desconocido	18,2	10,8	26,1	
<i>Localización, n (%)</i>				0,085
Bacteriemia	9,1	21,6	21,7	
Respiratoria	22,7	8,1	43,5	
Mediastinitis de herida quirúrgica	13,6	18,9	8,7	
Cutánea	31,8	27,0	8,7	
Otros	22,7	24,3	17,4	

aloinjerto en 1 año) fueron 0,77 (IC95%, 0,29-2,03) en el grupo de TLP ( $p = 0,59$ ) y 0,56 (IC95%, 0,18-1,86) en el de CP ( $p = 0,34$ ) (tabla 4 del material suplementario).

### Parámetros de seguridad

En el conjunto del grupo, la tasa de filtrado glomerular a 1 mes ( $80,5 \pm 27,8$  ml/min) se había reducido significativamente a los 6 y a los 12 meses del trasplante ( $63,8 \pm 26,0$  y  $67,1 \pm 27,5$  ml/min respectivamente;  $p < 0,000001$ ). No hubo diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,92$ ) (tabla 2).

La diabetes aparecida después del trasplante se dio en un 26,0% de los receptores, sin diferencias significativas entre los grupos (TLP, 29,7%; CP, 24,4%; TLE, 19,4%;  $p = 0,52$ ). Se dispuso de la concentración de glucohemoglobina a los 12 meses de 98 pacientes (54,4%). La glucohemoglobina fue significativamente superior en el grupo de TLP ( $6,2 \pm 0,8\%$ ) que en los grupos de TLE ( $5,3 \pm 0,9\%$ ;  $p = 0,0002$ ) y CP ( $5,5 \pm 0,6\%$ ;  $p = 0,001$ ). Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas solo en los pacientes no diabéticos (tabla 2), aunque los valores medios de glucohemoglobina fueron  $< 6\%$  en los 3 grupos. Estos resultados no se modificaron tras un ajuste por la dosis diaria media de prednisona, la media de concentraciones valle de tacrolimus o el número total de rechazos.

Los principales resultados analíticos, la presión arterial sistólica y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el primer año siguiente al trasplante se resumen en la tabla 2. Se observaron diferencias sin significación estadística entre los grupos de estudio.

A 1 paciente del grupo de TLP se le cambió el tratamiento a TLE 6 meses después del trasplante a causa de un rechazo persistente del aloinjerto y la necesidad de dosis altas de TLP para alcanzar una concentración valle de tacrolimus suficiente. No hubo ningún otro efecto adverso relacionado con la formulación que motivara un cambio al otro grupo de tratamiento. Se produjeron 3 muertes durante el primer año siguiente al trasplante, 1 en el grupo de TLE y 2 en el de TLP.

### DISCUSIÓN

El TLP, comercializado en Europa desde 2007, se diseñó a partir de una modificación galénica del tacrolimus destinada a su liberación en una zona distal del tubo digestivo. Dicha modificación permite la administración una sola vez al día y presumiblemente una mejor adherencia al tratamiento<sup>5</sup>. En pacientes receptores de trasplante cardíaco estables de manera crónica, se ha demostrado que la formulación de liberación prolongada es similar al preparado de liberación estándar en seguridad y eficacia<sup>3-6</sup>. Aunque ambas formulaciones de tacrolimus tienen en común un perfil farmacocinético similar, en este contexto clínico las concentraciones valle alcanzadas con la formulación de TLP parecen ser inferiores a las obtenidas con dosis equivalentes de la formulación de TLE, de manera que aproximadamente un tercio de los pacientes necesitan un ajuste al alza de la dosis para mantener el fármaco dentro del intervalo terapéutico<sup>3,4</sup>. La experiencia existente con el empleo *de novo* del TLP en el trasplante cardíaco es mucho menor. Se debe comparar los posibles efectos beneficiosos de una pauta de tratamiento inmunosupresor simplificada con las incertidumbres relativas a la absorción de la nueva formulación en el contexto específico de la fase aguda del trasplante. Esto incluye también la posibilidad de interacción con las múltiples medicaciones utilizadas en esa fase.

En el presente estudio multicéntrico, que incluye la población tratada con TLP en el contexto de uso *de novo* más amplia hasta la fecha, no hubo diferencias significativas entre las formulaciones de TLE y TLP por lo que respecta a las dosis medias de tacrolimus y las concentraciones séricas valle medias. Se observaron resultados similares con la CP de TLE a TLP. Solo 1 paciente (1,06%) del grupo

de tratamiento con TLP tuvo que cambiar a TLE debido a un rechazo persistente del aloinjerto y concentraciones del fármaco insuficientes a pesar del aumento de las dosis de TLP. Ghodsizad et al.<sup>9</sup> observaron unas concentraciones valle de tacrolimus más bajas con TLP que con TLE solo en los primeros 5 días siguientes al trasplante, observación similar a la descrita en el trasplante renal<sup>16</sup>. En cambio, Fuchs et al.<sup>10</sup> señalaron la necesidad de usar dosis de TLP superiores a las de TLE para alcanzar unas concentraciones valle similares con ambas formulaciones más allá del primer mes siguiente al trasplante. De manera análoga, Helmschrott et al.<sup>12</sup> observaron unos valores séricos de tacrolimus inferiores con TLP en comparación con las que se daban con dosis equivalentes de TLE. Es preciso reconocer que no hay una explicación clara a estos resultados discordantes. Una posible explicación sería que una eventual falta de adherencia al tratamiento tuviera una repercusión más profunda en la pauta de administración 1 vez al día que en la de 2 tomas al día.

Se observó que tanto el uso *de novo* como el uso precoz de TLP tenían similares incidencias de rechazo del aloinjerto, infección e infección/enfermedad por CMV que con la inmunosupresión convencional mediante TLE. Estos resultados se mantuvieron inalterados a pesar del ajuste por los principales factores de confusión clínicos en cada uno de los objetivos evaluados y concuerdan con los descritos con anterioridad<sup>7-12</sup>, si bien algunos autores<sup>9,10</sup> han descrito una incidencia del rechazo de bajo grado superior en los receptores tratados con TLE que en los tratados con TLP, aunque sin ninguna influencia en los resultados clínicos. Los resultados deben interpretarse en el contexto de la inmunosupresión contemporánea, con altas tasas de tratamiento de inducción de anticuerpos, así como de uso de MMF y prednisona. Con independencia de cuál fuera la formulación de tacrolimus elegida, al años se habían retirado los corticoides a alrededor del 40% de los pacientes. De igual modo, las características clínicas de la cohorte presentada reflejan el perfil de pacientes actual, en especial en los grupos de TLP, con altos porcentajes de diabetes, apoyo circulatorio mecánico y uso de donantes marginales. Esto podría explicar la tendencia a una mayor incidencia de bacteriemia en los grupos de TLP que en el de TLE.

Los parámetros de seguridad (análisis de laboratorio, presión arterial sistólica, fracción de eyección del ventrículo izquierdo) no mostraron diferencias significativas entre los grupos de estudio. Es de destacar que, como se ha indicado anteriormente<sup>10-12</sup>, la evolución temporal de la función renal no mostró diferencias entre las formulaciones de TLP y TLE. Con el empleo de TLP no se produjo un aumento significativo de la incidencia de diabetes de nueva aparición tras el trasplante. Esto concuerda con los datos de un metanálisis sobre receptores de trasplante renal<sup>17</sup>. Sin embargo, se observa un aumento leve pero significativo de la glucohemoglobina con el TLP en comparación con el TLE, en especial en los pacientes no diabéticos. Esto concuerda con los resultados de los estudios realizados sobre trasplante hepático en tratamiento crónico<sup>18</sup>, aunque se ha descrito una observación contraria en receptores de trasplante renal estables<sup>19</sup>. En el presente estudio, el aumento de la glucohemoglobina no mostró dependencia de las concentraciones valle de tacrolimus y de la dosis acumulada de corticoides. Por consiguiente, esta observación plantea algunas dudas respecto a la posibilidad de un efecto diabético específico del TLP que requerirá más estudio.

### Limitaciones

El principal inconveniente de este estudio es su diseño retrospectivo, que conlleva claras limitaciones. Sin embargo, los resultados reflejan la práctica clínica diaria en un grupo de programas de trasplante que aplican una experiencia anteriormente favorable del uso de TLP en receptores de trasplante cardíaco en tratamiento crónico en un contexto clínico postrasplante más temprano. Podría haber también un efecto de la época

de tratamiento, ya que algunos pacientes tratados con TLP eran de un periodo más reciente. Esto afectaba a las características basales de los grupos de estudio, que en términos generales fueron más desfavorables en el grupo de TLP que en el de TLE. Además, el tamaño de la muestra podría disminuir la potencia estadística de algunos de los análisis, especialmente el de la glucohemoglobina, disponible solo de la mitad de los pacientes.

El análisis se limitó al primer año siguiente al trasplante, que es la fase más crítica respecto a la incidencia y la gravedad del rechazo y la infección. Sin embargo, en publicaciones anteriores se ha demostrado ya la seguridad y la eficacia del TLP para pacientes estables en tratamiento crónico después del primer año. No se pudo evaluar la adherencia al tratamiento, que posiblemente sea la principal ventaja del TLP en comparación con el TLE. Sin embargo, la falta de adherencia podría ser un problema menos prevalente en la fase aguda del trasplante cardiaco que en las etapas posteriores.

Recientemente se ha desarrollado una nueva formulación de TLP<sup>20</sup>. Parece que esta formulación tiene una farmacocinética diferente que la evaluada en este estudio. Así pues, no se puede extrapolar los resultados a esa nueva formulación.

## CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio indican que el TLP, utilizado *de novo* en el trasplante cardiaco, así como en la CP del TLE, puede tener un perfil de seguridad y eficacia similar al del TLE.

## FINANCIACIÓN

Astellas Pharma España, Madrid, España.

## CONFLICTO DE INTERESES

Este estudio se financió con una subvención no condicionada de Astellas Pharma España, Madrid, España. Astellas Pharma no participó en ninguna de las siguientes acciones: recogida de datos, análisis estadístico, interpretación de los resultados y elaboración/aprobación del manuscrito. F. González-Vílchez ha recibido de Astellas y Novartis pagos por conferencias y de Roche pagos para asistencia estadística.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El tacrolimus es actualmente el inhibidor de la calcineurina utilizado con más frecuencia en el trasplante cardiaco.
- El uso de una formulación de liberación prolongada de tacrolimus permite la administración 1 sola vez al día.
- Esta formulación se ha evaluado detalladamente en el contexto de tratamiento crónico en el trasplante cardiaco, en comparación con la formulación estándar que requiere la administración 2 veces al día.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Hasta donde se sabe, el presente estudio evalúa la seguridad y la eficacia del uso de TLP *de novo* y en las fases precoces (primeros 6 meses) del trasplante cardiaco en la serie más amplia presentada hasta la fecha. Los resultados se compararon con los obtenidos empleando el TLE.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.03.015>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Martínez-Sellés M, Lambert Rodríguez JL, Barrios V, et al. Clinical Cardiology, Geriatric Cardiology, Heart Failure, and Transplantation 2015: A Selection of Topical Issues. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:159–166.
- Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Official Adult Heart Transplant Report—2014; Focus Theme: Retransplantation. *The J Heart Lung Transplant*. 2014; 33:996–1008.
- Alloway R, Vanhaecke J, Yonan N, et al. Pharmacokinetics in stable heart transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1003–1010.
- Marzoa-Rivas R, Paniagua-Martín MJ, Barge-Caballero E, et al. Conversion of heart transplant recipients from standard to sustained-release tacrolimus requires a dosage increase. *Transplant Proc*. 2010;42:2994–2996.
- Doesch AO, Mueller S, Akyol C, et al. Increased adherence eight months after switch from twice daily calcineurin inhibitor based treatment to once daily modified released tacrolimus in heart transplantation. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:1253–1258.
- González-Vílchez F, Crespo-Leiro M, Palomo J, et al. Multicentre Study to Evaluate Conversion From Standard-Release Tacrolimus (SRT) to Extended-Release Tacrolimus (ERT) in a Large Series of Heart Transplanted Patients [abstract]. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:S32.
- Koch A, Dösch A, Zugck C, Tochtermann U, Sack FU, Karck M. Tacrolimus once-daily formulation in the de-novo prophylaxis of transplant rejection in heart allograft recipients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58:S1–S143.
- Lambert Rodríguez JL, Diaz-Molina B, Bernardo Rodríguez MJ, Martín Fernández M, Llosa Cortina JC, Morales C. Extended-release tacrolimus therapy in de novo cardiac transplant recipients: single-center experience. *Transplant Intern*. 2011;24:S2–S251.
- Ghodsizad A, Koch A, Ungerer MN, et al. Immunosuppression with tacrolimus early after orthotopic heart transplantation: a comparison of prograf and advagraf. *Heart Surg Forum*. 2012;15:E307–E309.
- Fuchs U, Zittermann A, Ensminger S, et al. Clinical outcome in cardiac transplant recipients receiving tacrolimus retard. *Transplant Proc*. 2013;45:2000–2004.
- Urbanowicz T, Baszyńska-Wachowiak H, Ligowski M, Straburzyńska-Migaj E, Misterski M, Jemielity M. Comparison of conventional tacrolimus versus prolonged release formula as initial therapy in heart transplantation. *Ann Transplant*. 2014;19:295–299.
- Helmschrott M, Rivinius R, Ruhparwar A, et al. Advantageous effects of immunosuppression with tacrolimus in comparison with cyclosporine A regarding renal function in patients after heart transplantation. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:1217–1224.
- González-Vílchez F, Segovia Cubero J, Almenar L, et al. Spanish Heart Transplantation Teams. Spanish Heart Transplantation Registry. 26th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984–2014). *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:1008–1021.
- George JF, Taylor DO, Blume ED, et al. Minimizing infection and rejection death: Clues acquired from 19 years of multi-institutional cardiac transplantation data. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:151–157.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–612.
- Włodarczyk Z, Squifflet JP, Ostrowski M, et al. Pharmacokinetics for Once-Versus Twice-Daily Tacrolimus Formulations in De Novo Kidney Transplantation: A Randomized, Open-Label Trial. *Am J Transplant*. 2009;9:2505–2513.
- Silva Jr HT, Yang HC, Abouljoud M, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:595–608.
- Weiler N, Thrun I, Eberlin M, et al. Tacrolimus effects and side effects after liver transplantation: is there a difference between immediate and extended release? *Transplant Proc*. 2013;45:2321–2325.
- Uchida J, Iwai T, Kabei K, et al. Effects of conversion from a twice-daily tacrolimus to a once-daily tacrolimus on glucose metabolism in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014;46:532–536.
- Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, et al. MELT investigators. Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase III randomized MELT trial. *Am J Transplant*. 2013; 13:760–769.