

Relación entre los niveles de tacrolimus en sangre y la incidencia de rechazo en enfermos trasplantados de corazón

R. Albornoz López, M. D. Aumente Rubio, J. M. Arizón del Prado¹, M. Cárdenas Aranzana, M. D. López Malo de Molina, A. I. Gago Sánchez

Servicio de Farmacia. ¹Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Resumen

Objetivo: Evaluar la relación entre los niveles en sangre de tacrolimus, la incidencia de rechazo agudo en enfermos trasplantados de corazón y determinar el rango de concentración más adecuado para prevenir el rechazo. Estudiar otros factores predictores del rechazo.

Método: Se realizó un estudio retrospectivo de todos los enfermos adultos trasplantados de corazón entre enero de 2000 y octubre de 2003 en tratamiento con tacrolimus, corticoides y azatioprina/micofenolato mofetil. La eficacia del tratamiento se evaluó por confirmación histopatológica del rechazo agudo como grado $\geq 3A$ según criterios del Sociedad Internacional de Trasplante de Pulmón y Corazón (ISHLT). Se registraron los resultados de las biopsias endomiocárdicas y de los niveles mínimos de tacrolimus en sangre durante el primer año postrasplante. El análisis de los datos se realizó mediante la t de Student, regresión logística univariante y curva ROC.

Resultados: Se encontraron diferencias significativas en la concentración mínima de tacrolimus en sangre alcanzada el día +5 postrasplante entre los enfermos que presentaron algún episodio de rechazo agudo el primer año y los que no ($5,76 \pm 3,4$ vs $9,66 \pm 2,73$ ng/ml, $p = 0,016$). El nivel el día +5 fue el

mejor predictor del rechazo ($p = 0,05$) de modo que el riesgo de un paciente respecto a otro con una unidad menos en el nivel de tacrolimus es 1,58 veces mayor. 8 ng/ml es el nivel con mayor poder de discriminación (sensibilidad = 75% y especificidad = 72,7%), de modo que alcanzar una concentración mínima en sangre de 8 ng/ml el día +5 reduce la incidencia de rechazo agudo de 33 a 80% ($p = 0,055$, p. exacta de Fisher).

Conclusiones: Alcanzar niveles mínimos adecuados de tacrolimus en los primeros días postrasplante (al menos de 8 ng/ml el día +5) puede ser crucial para evitar el rechazo agudo en pacientes trasplantados de corazón.

Palabras clave: Trasplante de corazón. Rechazo agudo. Concentración mínima de tacrolimus en sangre. Factores predictores de rechazo.

Summary

Objective: To determine the relationship between pharmacokinetic parameters and clinical outcomes after heart transplantation and to determine the range of tacrolimus blood levels which provides the most effective protection against graft rejection. To study other factors that predict graft rejection.

Method: We retrospectively analyzed the clinical outcomes of all adult patients who received a heart transplant between January 2000 and October 2003 and had routine monitoring of tacrolimus trough levels at the time of scheduled endomyocardial biopsy. Rejection was defined as Grade ≥ 3 , based on the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) criteria. The follow-up period was 1 year. All patients were on a triple therapy regimen of Tacrolimus (TAC), Corticosteroids and Azathioprine/Micophenolate Mofetil. Data were analyzed by Student's t-test, univariate logistic regression and ROC curve.

Results: Tacrolimus blood levels measured at day +5 postrasplant were the strongest predictor of acute graft rejection over a 1-year follow-up period (rejection 5.76 ± 3.4 ng/ml vs no rejection 9.66 ± 2.73 ng/ml, $p = 0.016$). A decrease of one unit in TAC trough level values at day +5 postrasplant implied a 1.58 greater risk of rejection ($p = 0.05$). Overall incidence of treated acute rejection was lower for patients with trough levels higher than 8 ng/ml on day +5 postrasplant (33 vs 80%, $p = 0.055$, Fisher's exact test).

Conclusions: Data suggest that in heart transplant patients it may be crucial to achieve tacrolimus levels of at least 8 ng/ml during the first days postsurgery to avoid rejection.

Albornoz López R, Aumente Rubio MD, Arizón del Prado JM, Cárdenas Aranzana M, López Malo de Molina MD, Gago Sánchez AI. Relación entre los niveles de tacrolimus en sangre y la incidencia de rechazo en enfermos trasplantados de corazón. Farm Hosp 2005; 29: 158-163

Trabajo presentado como póster al XLIX Congreso Nacional de la SEFH, celebrado en Huelva en octubre de 2004.

Primer premio a los mejores trabajos presentados en el XLIX Congreso Nacional de la SEFH patrocinado por Janssen-Cilag.

Recibido: 31-01-2005
Aceptado: 31-05-2005

Correspondencia: Raúl Albornoz López. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Reina Sofía. Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.

Key words: Heart transplantation. Acute graft rejection. Trough blood tacrolimus levels. Predicting factors of acute rejection.

INTRODUCCIÓN

La aparición de rechazo agudo en el postrasplante inmediato representa uno de los aspectos más importantes en el trasplante de órganos sólidos. La disponibilidad de nuevos medicamentos y el mejor manejo de los mismos ha disminuido considerablemente la incidencia de rechazo agudo y ha contribuido a mejorar la supervivencia del injerto en el primer año de la cirugía. El rechazo agudo es sin duda uno de los principales factores de riesgo del rechazo crónico, proceso complejo, no bien conocido, que origina un deterioro progresivo, tanto funcional como estructural, del órgano trasplantado y que finalmente causa la pérdida del injerto¹. El rechazo agudo cardíaco se produce en el 50-80% de los pacientes en el primer año, con una media de 2-3 episodios por paciente. Su aparición es causa de muerte en un 11% de los pacientes trasplantados y produce una disminución considerable de la supervivencia del paciente a los 10 años (25 vs 60%)^{2,3}. Durante el seguimiento es muy importante detectar de forma precoz los episodios de rechazo para evitar afectación hemodinámica o daño permanente del injerto. La mayoría de los casos se diagnostica por biopsia endomiocárdica (BEM) estando el paciente asintomático, estableciéndose diferentes grados de rechazo en función de la presencia de infiltrado linfocitario y necrosis.

A pesar de los progresos realizados en las pautas de inmunosupresión, el rechazo agudo sigue siendo responsable de un considerable porcentaje de muertes en el primer año. Mientras que la supervivencia a largo plazo viene limitada por las consecuencias de la inmunosupresión a medio y largo plazo, infección, hipertensión, insuficiencia renal, aparición de neoplasias y progresión acelerada de la enfermedad vascular arterioesclerótica.

Los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina (CsA) y tacrolimus (TAC) son actualmente la base de la terapia inmunosupresora en el trasplante de órganos⁵. La eficacia de ambos en cuanto a la prevención de rechazo agudo es comparable y su perfil de toxicidad equivalente⁶⁻⁹. Al igual que la CsA, la monitorización de las concentraciones sanguíneas de TAC resulta imprescindible para adecuar la dosis de fármaco, pero la correlación de la concentración con el rechazo agudo no está tan bien establecida. La utilización de uno u otro fármaco depende del tipo de trasplante y características del paciente. Así, el uso de TAC está más extendido en trasplante de riñón e hígado. Tan sólo dos estudios clínicos aleatorizados comparan TAC frente a CsA en trasplante cardíaco (TC)^{10,11}, concluyendo que el TAC se comporta con igual eficacia que la CsA en términos de control del rechazo e infec-

ción, por lo que puede ser una alternativa en casos de toxicidad a la misma¹²⁻¹⁴. Por ello, la información disponible sobre la utilización de TAC en TC es muy limitada y menos aún sobre el rango de concentración en sangre más adecuado para optimizar su eficacia.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la relación entre los niveles en sangre de TAC y la incidencia de rechazo agudo en pacientes que se someten a un trasplante ortotópico primario de corazón y determinar el rango de concentración más adecuado para prevenir el rechazo. Estudiar cuáles son los principales factores predictores de rechazo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes sometidos a un trasplante de corazón ortotópico primario en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba entre enero de 2000 y octubre de 2003 y que habían iniciado tratamiento inmunosupresor con TAC. Se excluyeron los pacientes con edad menor de 18 años y el periodo de seguimiento fue de un año. Todos los pacientes recibieron triple terapia inmunosupresora con TAC, corticoides y azatioprina (AZA) o micofenolato de mofetil (MMF). La dosis inicial de TAC fue de 0,075 mg/kg/día, repartida en dos dosis diarias cada 12 horas, que posteriormente se modificó para mantener una concentración mínima en sangre entre 10-15 ng/ml durante los tres primeros meses y entre 5-10 ng/ml después. La pauta de corticoides utilizada fue la siguiente: 500-1.000 mg IV de metilprednisolona intraoperatoria, seguido de 125 mg IV x 3 dosis las primeras 24 h postoperatorias y luego se continuó con deflazacort por vía oral, reduciendo progresivamente las dosis de 1 a 0,3 mg/kg/día el primer mes, de 0,3 a 0,15 mg/kg/día a los 3 meses, de 0,15 a 0,10 mg/kg/día a los 6 meses y 0,10 mg/kg/día hasta el fin del estudio (12 meses). La AZA se inició con una dosis de 2-4 mg/kg/día, que posteriormente se ajustó en función de la aparición de toxicidad medular (leucopenia, anemia o trombocitopenia) y el MMF se inició con una dosis de 1 gramo dos veces al día y posteriormente se ajustó para mantener una concentración mínima en plasma de Ac micofenólico (MPA) entre 2,5-4,5 µg/ml.

Los niveles de TAC en sangre se determinaron por el inmunoensayo de micropartículas (MEIA) en el analizador IMX (Laboratorios Abbott). La extracción de muestras se realizó por la mañana justo antes de tomar la dosis, niveles mínimos, y estos se evaluaron diariamente en el post-TC inmediato, en días alternos durante el primer mes y en cada visita de control hasta completar el año de seguimiento. Simultáneamente se determinaron los niveles mínimos de MPA en plasma mediante un enzimoensayo (EMIT, Dade Behring, Inc) en el analizador Cobas-Mira. Se registró la dosis diaria de TAC, el nivel mínimo en sangre, el cociente entre la dosis (mg/día) y el nivel (ng/ml): (D/N) y el D/N por kg de peso, los días 3, 5, 7, 14, 21, 28, y los meses 3, 6, 9 y 12 post-TC.

La variable principal de eficacia fue la incidencia del primer rechazo agudo tratado, definido como de gravedad 3A o peor según los criterios de la Sociedad Internacional de Trasplante de Pulmón y Corazón (ISHLT) en los 12 meses posteriores al trasplante. El diagnóstico de rechazo se confirmó mediante biopsia endomiocárdica que se realizó de forma protocolizada las semanas 1, 2, 3, 4 y 6, en los meses 2, 3, 4, 5, 6, 9 y 12 post-TC y cuando estuviera clínicamente indicado. Otras variables estudiadas fueron el número de rechazos al año, el tiempo en alcanzar niveles terapéuticos (tiempo en alcanzar 10 ng/ml), tiempo hasta la aparición del primer episodio de rechazo agudo (tiempo libre de rechazo), inmunosupresor asociado a TAC (AZA vs. MMF), niveles de MPA y presencia de 3 o más episodios de rechazo agudo en un mismo paciente (fallo de tratamiento).

Se realizó estadística descriptiva y de frecuencia de las variables del estudio. El test de Kolmogorov-Smirnov se aplicó para comprobar la normalidad de las variables cuantitativas del estudio. La comparación de medias de las variables cuantitativas en relación a la variable dicotómica "rechazo" se realizó por la t de Student para muestras independientes. Se utilizó regresión logística uni y multivariante para determinar los factores más predictores de rechazo y la curva ROC para determinar el punto de corte óptimo capaz de discriminar la probabilidad de rechazo de la variable cuantitativa con mayor significación estadística. Finalmente y mediante la Chi cuadrado se comparó la incidencia de rechazo de los dos grupos graduados por el punto de corte de la curva ROC, aplicando la corrección de Yates para el poco tamaño muestral.

RESULTADOS

Se incluyeron 19 pacientes (13 hombres y 6 mujeres), con una edad media de $51,74 \pm 12,14$ años (19-65 años) y un peso de $76,21 \pm 13,32$ kg (55-99 kg). El diagnóstico primario fue miocardiopatía isquémica en un 31,6% de los pacientes y miocardiopatía dilatada en un 36,8%. Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor con la triple terapia: TAC, corticoides y AZA, y en 13 pacientes la AZA se sustituyó por el MMF.

Un 57,9% de los pacientes presentaron algún episodio de rechazo agudo (ISHLT \geq grado 3A) el primer año, la mayoría durante el primer mes (47,36%). 3 pacientes presentaron más de 3 episodios de rechazo, lo que se consideró como fallo del tratamiento. La media de los niveles mínimos de TAC alcanzados la primera semana posttrasplante fue de $7,49 \pm 3,74$ ng/ml (1,6-15 ng/ml) y el tiempo en alcanzar niveles dentro del rango terapéutico deseado (10-15 ng/ml) fue de $6,84 \pm 3,56$ días (2-14 días).

En las figuras 1 y 2 se representa la evolución diferente de los niveles de TAC y del cociente D/N (índice de absorción) entre los enfermos que sufrieron algún episodio de rechazo el primer año y los que permane-

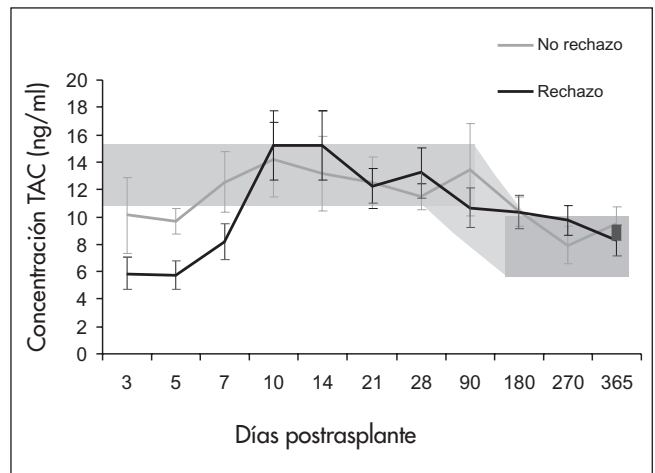


Fig. 1.- Evolución de los niveles de TAC durante el primer año post-TC en función del rechazo.

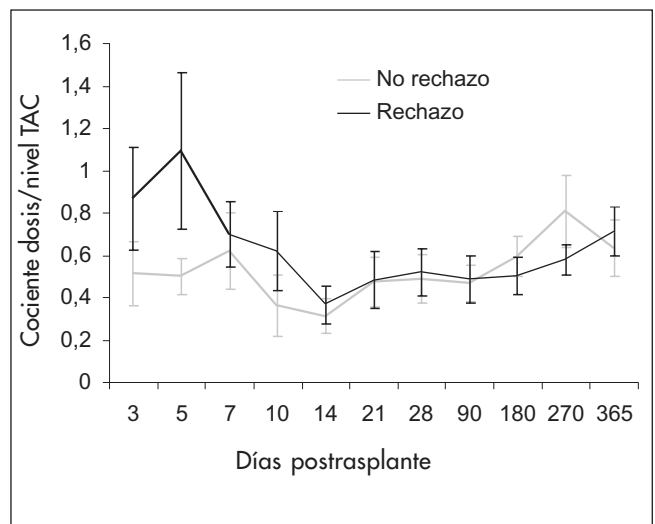


Fig. 2.- Evolución del cociente D/N de TAC durante el primer año post-TC en función del rechazo.

cieron libres de rechazo a lo largo de todo el periodo de seguimiento. Las mayores diferencias se observan en el post-TC inmediato, primera semana. De todas las variables estudiadas: niveles e índice de absorción los días 3, 7, 10, 14, 21, y los meses 3, 6, 9 y 12 post-TC, la mayor diferencia se observa en la concentración mínima de TAC en sangre alcanzada el día +5 ($9,66 \pm 2,73$ ng/ml vs $5,76 \pm 3,4$ ng/ml, $p = 0,016$). En la tabla I se resumen las diferencias con mayor significación estadística.

Además, el análisis de regresión logística reveló que el nivel el día +5 es el mejor predictor de la aparición de rechazo agudo ($p = 0,05$), no entrando ninguna otra variable en la ecuación (Tabla II). De este análisis se puede deducir que el riesgo de un paciente de sufrir un episodio de rechazo agudo respecto a otro con una unidad menos

Tabla I. Asociación entre la concentración de TAC en sangre y la incidencia de rechazo durante el primer año post-TC

Variable	Rechazo	No rechazo	p
C ₀ (ng/ml) el día +5	5,76 ± 3,4	9,66 ± 2,73	0,016
Media de C ₀ (ng/ml) la 1ª semana	6,06 ± 3,12	9,45 ± 3,82	0,048
Cociente D/N el día +5	1,0896 ± 1,22	0,4981 ± 0,24	0,147

Los valores son la media ± SD. Valor de p determinado por el test de t Student para 2 colas.

Tabla II. Modelo de regresión logística de las variables más significativas del estudio

Variables	Coefficiente	Desviación estándar	p	Odds ratio
Edad	0,034	0,041	0,402	1,035
Sexo	-0,539	1,029	0,601	0,583
Nivel TAC día +5 postrasplante	-0,461	0,235	0,050	0,631
Nivel medio TAC 1ª semana	-0,311	0,175	0,075	0,732
Cociente dosis/nivel TAC día +5	1,313	1,204	0,276	3,718

en el nivel de TAC en sangre el día +5 es 1,58 veces mayor.

Mediante la curva ROC se determinó el punto de corte óptimo del nivel el día +5 por debajo del cual aumenta la probabilidad de rechazo, que correspondió a 8 ng/ml, con una sensibilidad del 75%, una especificidad del 72,7 y con un porcentaje de falsos negativos y falsos positivos del 25 y 27,3% respectivamente. A partir de este nivel se establecieron 2 grupos de pacientes, en los que se estudió la diferencia de la incidencia de rechazo y de la supervivencia libre de rechazo a un año (Figs. 3 y 4). Se observó

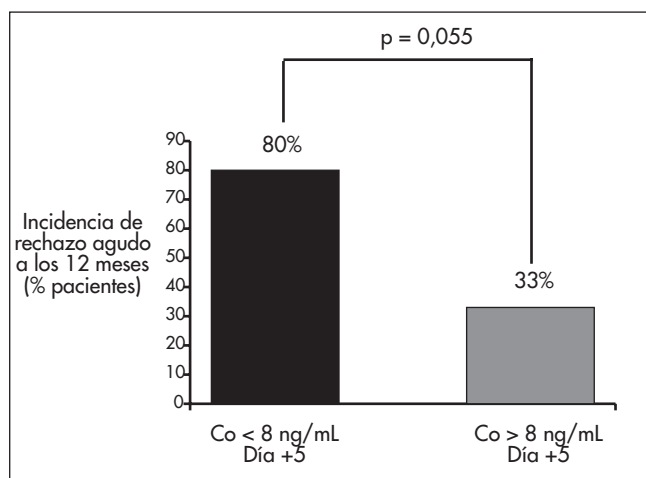


Fig. 3.- Incidencia de rechazo a un año en pacientes TC según la concentración de TAC el día +5 post-TC.

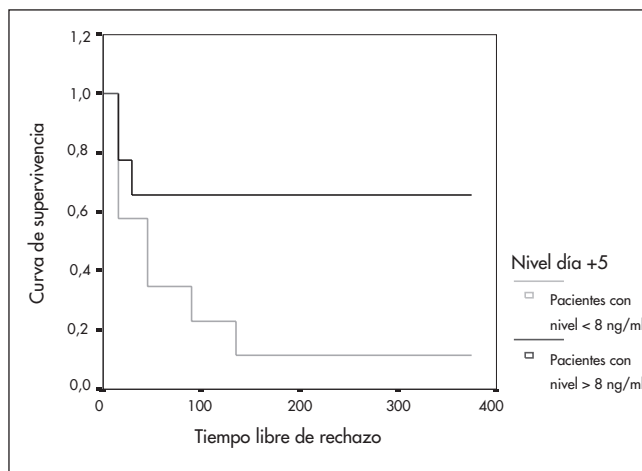


Fig. 4.- Relación entre la concentración de TAC el día +5 post-TC y el tiempo libre de rechazo confirmado por biopsia endomiocárdica.

que alcanzar una concentración mínima en sangre de 8 ng/ml el día +5 redujo la incidencia de rechazo agudo de un 33 a un 80% (p = 0,055, P. exacta de Fisher).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio demuestran la importancia de alcanzar niveles terapéuticos de TAC en sangre los primeros días post-TC para evitar la aparición de rechazo agudo. Efectivamente, de todos los niveles analizados sucesivamente a lo largo del primer año, tan solo encontramos diferencias significativas en los niveles el día +5 y en la media de los niveles alcanzados la 1ª semana post-TC. Esto pudiera ser debido a que, aunque todos los pacientes comienzan con la misma dosis de TAC 0,075 mg/kg/día, no todos absorben la misma cantidad de fármaco y por esto se produce una gran diferencia en la concentración inicial de TAC que se alcanza en sangre en cada uno de ellos. Posteriormente, la dosis se corrige para mantener los niveles mínimos dentro de un rango de concentración deseado, de modo que aproximadamente en una semana casi todos los pacientes mantienen los mismos niveles, sin grandes diferencias entre ellos (Fig. 1). Por esto, las conclusiones del estudio confirman la necesidad de monitorizar este fármaco para mantener niveles dentro del rango terapéutico deseado y destaca la importancia de que esto se produzca lo antes posible, antes del quinto día post-TC.

Esto también se corrobora con el estudio del grado de absorción (Fig. 2), donde se puede observar gráficamente como los pacientes con un cociente D/N más alto y supuestamente “malos absorbedores”, pues necesitan dosis altas para alcanzar un determinado nivel, presentan mayor incidencia de rechazo agudo y viceversa. Efectivamente, los “malos absorbedores” producirían niveles iniciales bajos, que aunque inmediatamente se corrigen aumentando la dosis hacen que durante unos días se man-

tengan niveles subterapéuticos. Las mayores diferencias también aparecen durante la primera semana. Debido al pequeño tamaño de la muestra, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos (D/N: $1,0896 \pm 1,22$ vs $0,4981 \pm 0,24$, $p = 0,147$), ni tampoco en el cociente D/N normalizado por el peso.

Los pacientes candidatos a trasplante se encuentran en una situación de insuficiencia cardíaca grave e irreversible con expectativas de vida muy limitadas². La situación de bajo gasto e hipoperfusión que pueden presentar algunos pacientes, puede comprometer la absorción los primeros días post-TC hasta que el paciente se estabilice y consiga mantener un gasto cardíaco adecuado, lo que podría justificar los problemas de absorción que se presentan en algunos enfermos en el post-TC inmediato. Pérez Villa y cols. observan que tras el TC, a pesar de eliminar la causa de la insuficiencia cardíaca, no se produce la esperada normalización de la actividad neurohormonal hasta pasado un tiempo. La pérdida de control reflejo cardiorrenal secundaria a la denervación cardíaca es un factor muy determinante en la incapacidad de suprimir el sistema renina-angiotensina-aldosterona y, por tanto, causante de la HTA y de la anómala homeostasis de fluidos post-TC.

El uso de la inmunosupresión sigue siendo uno de los grandes retos de los profesionales que se dedican al TC. Su manejo inadecuado puede llevarnos hacia un exceso, con el riesgo de infecciones y tumores, mientras que un uso insuficiente puede conllevar el rechazo agudo y la posible pérdida del injerto cardíaco. El rechazo cardíaco constituye una de las causas más frecuentes de morbimortalidad post-TC. Además, la combinación de un gasto cardíaco disminuido, la necesidad de inotropos y de diuréticos pretrasplante, el bypass cardiopulmonar y la inestabilidad hemodinámica en las primeras horas aumentan el riesgo de nefrotoxicidad por TAC, lo que motiva que la administración de este fármaco se inicie a dosis bajas para evitar picos altos de concentración, claramente nefrotóxicos en los pacientes con buena absorción. Pero aunque en el TC se deba iniciar la terapia con dosis bajas de TAC para minimizar la nefrotoxicidad, tal como se hace en nuestro centro, las conclusiones de este estudio muestran la necesidad de asegurar al menos una concentración en sangre de 8 ng/ml, para evitar el rechazo, no siendo probablemente necesario llegar la primera semana a alcanzar niveles de 10-20 ng/ml como se recomienda en la mayoría de los estudios.

La relación entre dosis, concentración y efectos secundarios para el TAC no está tan establecida como con la CsA y estudios específicos de PK-PD no se encuentran fácilmente¹⁶. Una reciente revisión¹⁷ sobre el tema destaca la variabilidad entre las dosis y las recomendaciones de rango terapéutico entre los distintos centros de trasplantes y señala el hecho de que los rangos terapéuticos recomendados, en general, no se han basado en métodos estadísticos apropiados, sino que normalmente son una mezcla de observaciones empíricas y aproximaciones en

grupos reducidos de pacientes. Además, hay artículos contrapuestos sobre si los niveles bajos de TAC se relacionan o no con el rechazo, mientras que la correlación entre niveles altos y toxicidad, particularmente nefrotoxicidad, parece mejor demostrada¹⁷. Hasta la fecha, 6 estudios, 2 en trasplante de hígado^{18,19}, 3 en trasplante de riñón^{20,22} y 1 en corazón²³, han informado sobre la relación entre los niveles de TAC en sangre y el rechazo. Aunque en 2 de estos estudios no se realizó ningún análisis estadístico para validar las conclusiones^{18,20}. Staatz y cols.²² realizaron un estudio retrospectivo en 29 pacientes adultos trasplantados de riñón, encontrando que la media de los niveles mínimos de TAC durante el primer mes fue significativamente más baja en los enfermos que presentaron algún episodio de rechazo probado por biopsia que en los que permanecieron libres de rechazo: $5,6 \pm 1,5$ ng/ml vs $9,2 \pm 3,5$ ng/ml. Estos datos coinciden numéricamente con los nuestros (Tabla I). Y en TC hay un estudio realizado por Aidong W y cols.²³ en 33 pacientes adultos, donde se informa que el valor medio del área bajo la curva (AUC) de TAC fue significativamente más bajo en los pacientes que sufrieron un rechazo agudo que en los pacientes libres de rechazo (89 vs 217 ng.h/ml, $p = 0,023$), concluyendo que para reducir el riesgo de rechazo y toxicidad renal los niveles deben permanecer entre 10-20 ng/ml en el post-TC inmediato, ya que los niveles mínimos de TAC son buenos indicadores de la exposición sistémica al fármaco.

También destaca el amplio estudio realizado por Winker y cols.¹⁹, que analiza 16.000 muestras de sangre de 449 pacientes trasplantados de hígado, donde las concentraciones bajas de TAC fueron asociadas con el rechazo. O el estudio de Kershner y Fitzsimmons²¹, que analiza mediante regresión logística los datos de 4 ensayos clínicos y encuentra que los niveles mínimos de TAC siete días antes de rechazo en riñón ($n = 92$), pero no en trasplante de hígado ($n = 721$), presentan una correlación significativa con la incidencia de rechazo ($p = 0,02$). Sin embargo, hay otros estudios que han mostrado la no correlación entre la concentración en sangre de TAC y el rechazo²⁴⁻²⁶.

En conclusión, ante esta incertidumbre, la importancia de este estudio radica en que a pesar del pequeño tamaño de la muestra, (aunque hemos utilizado todos los pacientes trasplantados de corazón que recibieron TAC como inmunosupresor primario), se ha podido mostrar asociación entre los niveles mínimos de TAC y el rechazo. En efecto, los niveles de TAC alcanzados el día +5 fue el más fuerte predictor del rechazo, con un riesgo relativo de 0,631 ($p = 0,05$). De modo que, alcanzar niveles de TAC superiores a 8 ng/ml el día +5 post-TC, redujo la incidencia de rechazo agudo de 80 a 33%, ($p = 0,055$, P. exacta de Fisher) y mejoró la supervivencia libre de rechazo (Fig. 4).

La incidencia de rechazo agudo para los pacientes de nuestro estudio fue del 57,9% en 12 meses de seguimiento, la mayoría de ellos en el primer mes post-TC (47,36%).

Estos datos sugieren que el riesgo de rechazo agudo es mayor cuando las concentraciones de TAC están por debajo de 8 ng/ml en el post-TC inmediato. Por ello, la identificación temprana de los pacientes con concentraciones bajas de TAC y el subsiguiente incremento de la dosis es una parte importante de la optimización de la terapia con

TAC, justo en el momento en que los pacientes son más vulnerables al rechazo agudo. Por ello, como conclusión del estudio, podríamos destacar que alcanzar unos niveles apropiados de TAC (al menos de 8 ng/ml) durante los primeros días postrasplante puede ser crucial para evitar el rechazo agudo durante el primer año post-TC.

Bibliografía

- Gjertson DW. Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival. *Clin Transpl* 2000; 14: 467-80.
- Almenar L. Registro español de trasplante cardiaco. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 1121-9.
- Ellman PI, Ronson RS, Kron IL. Modern concepts in heart transplantation. *J Long Term Eff Med Implants* 2003; 13: 465-83.
- Billingham M, Cary N, Hammond E, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Transplant* 1990; 9: 587-93.
- Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000; 47: 63-83.
- Maes BD, Vanrenterghem YF. Cyclosporine: advantages versus disadvantages vis-a-vis tacrolimus. *Transplant Proc* 2004; 36 (Supl. 2): 40-9.
- Karamperis N, Povlsen JV, Höjskov C, Poulsen JH, Pedersen AR, Jorgensen KA. Comparison of the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine at equivalent molecular doses. *Transplant Proc* 2003; 35: 1314-8.
- Crespo-Leiro MG. Tacrolimus in heart transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 1981-3.
- Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23 (Supl. 5): 202-6.
- Reichart B, Meiser B, Vigano M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M et al. One-year results european tacrolimus multicenter heart study group. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 775-81.
- Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, Schmidt D, Pfeiffer M, Paulus D, et al. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK-506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 782-8.
- Valantine H. Neoral use in the cardiac transplant recipient. *Transplant Proc* 2000; 32 (Supl. 3A): 27-44.
- Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR, Cheriakh WS, T Bustami R, Dyke DB. Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant* 2004; 4 (Supl. 9): 38-53.
- Patel JK, Kobashigawa JA. Cardiac transplant experience with cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36 (Supl. 2): 323-30.
- Pérez-Villa F, Roig E, Ferrer E, Cuppoletti A, Llancaqueo M, Jimenez W, et al. Activación neurohormonal en la insuficiencia cardiaca congestiva ¿se normaliza después del trasplante cardiaco? *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 725-31.
- Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, et al. Time-related clinical determinants of long-term tacrolimus pharmacokinetics in combination therapy with mycophenolic acid and corticosteroids: a prospective study in one hundred de novo renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 741-62.
- Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 623-53.
- Schwartz M, Holst B, Facklam D, Buell D. FK506 in liver transplantation: correlation of whole blood levels with efficacy and toxicity. The US Multicenter FK506 Dose Optimization. *Transplant Proc* 1995; 27: 1107.
- Winkler M, Wonigeit K, Undre N, Ringe B, Oldhafer K, Christians U, et al. Comparison of plasma vs whole blood as matrix for FK506 drug level monitoring. *Transplant Proc* 1995; 27: 822-5.
- Takahara S, Kokado Y, Kameoka H, Takano Y, Jiang H, Moutabarrik A, et al. Monitoring of FK506 blood levels in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 1994; 26: 2106-8.
- Kershner R, Fitzsimmons WE. Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 920-6.
- Staatz C, Taylor P, Tett S. Low tacrolimus concentrations and increased risk of early acute rejection in adult renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1905-9.
- Aidong W, Zhenjie C, Tong L, Lei Z, Yin W, Shanqi Z, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus in early stage after heart transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 2388-9.
- Backman L, Levy MF, Klintmalm G. Whole-blood and plasma levels of FK506 after liver transplantation: results from the US Multicentre Trial. FK506 Multicentre Study Group. *Transplant Proc* 1995; 27: 1124.
- Japanese FK506 Study Group. Japanese Study of FK506 on kidney transplantation: the benefit of monitoring the whole blood FK506 concentration. *Transplant Proc* 1991; 23: 3085-8.
- Przepiorka D, Nash RA, Wingard JR, Zhu J, Maher RM, Fitzsimmons WE, et al. Relationships of tacrolimus whole blood levels to efficacy and safety outcomes after unrelated donor marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 94-7.