

Artículo original

Impacto de la variabilidad intrapaciente en la concentración sanguínea de anticalcineurínicos en los resultados del trasplante cardiaco



Francisco González-Vílchez^{a,*}, María G. Crespo-Leiro^b, Juan Delgado-Jiménez^{c,d}, Félix Pérez-Villa^e, Javier Segovia-Cubero^f, Beatriz Díaz-Molina^g, Sonia Mirabet-Pérez^h, José María Arizón del Pradoⁱ, Teresa Blasco-Peiró^j, Manuel Martínez-Sellés^{d,k,l,m}, Luis Almenar-Bonetⁿ, Iris Garrido-Bravo^o, Gregorio Rábago^p y José Antonio Vázquez de Prada^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^b Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^c Servicio Cardiología y Fundación Investigación Hospital Universitario 12 de Octubre, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^h Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^j Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^k Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^l Facultad de Medicina, Universidad Europea, Madrid, España

^m Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

ⁿ Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^o Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^p Servicio de Cirugía Cardiaca, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

Historia del artículo:

Recibido el 10 de noviembre de 2020

Aceptado el 8 de febrero de 2021

On-line el 30 de abril de 2021

Palabras clave:

Inhibidores de la calcineurina

Trasplante cardiaco

Variabilidad

Concentración sanguínea

Coefficiente de variación

RESUMEN

Introducción y objetivos: El objetivo es estudiar el impacto clínico de la variabilidad intrapaciente (VIP) de la concentración sanguínea de los anticalcineurínicos en el trasplante cardiaco, pues la información actual es escasa.

Métodos: Se analizó retrospectivamente a pacientes de edad ≥ 18 años con un trasplante cardiaco realizado entre 2000 y 2014 y con supervivencia ≥ 1 año. La VIP se valoró mediante el coeficiente de variación de concentraciones entre los meses 4 a 12 postrasplante. El compuesto de rechazo, mortalidad o pérdida del injerto y la mortalidad o pérdida del injerto 1-5 años tras el trasplante se analizaron mediante regresión de Cox.

Resultados: Se estudió a 1.581 receptores (edad, 56 años; mujeres, 21%), tratados con ciclosporina (790 pacientes) o tacrolimus (791 pacientes). En el análisis multivariable, un coeficiente de variación $> 27,8\%$ tendió a asociarse con el compuesto de rechazo/mortalidad (HR = 1,298; IC95%, 0,993-1,695; $p = 0,056$) y con la mortalidad (HR = 1,387; IC95%, 0,979-1,963; $p = 0,065$) a los 5 años. La asociación con el rechazo fue significativa al analizar a la población sin rechazos durante el primer año del trasplante (HR = 1,609; IC95%, 1,129-2,295; $p = 0,011$). El tacrolimus tuvo menos VIP que la ciclosporina, junto con unos mejores resultados por la menor influencia de la VIP.

Conclusiones: La VIP de los anticalcineurínicos, especialmente con la inmunosupresión basada en el tacrolimus, se asocia solo marginalmente con los resultados a medio plazo del trasplante cardiaco, aunque puede tener influencia en los pacientes más estables durante el primer año tras el trasplante.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.08.019>

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Valdecilla Sur 1.ª planta, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avda. de Valdecilla 25, 39008 Santander, Cantabria, España.

Correo electrónico: cargvf@gmail.com (F. González-Vílchez).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.02.004>

0300-8932/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Impact of inpatient blood level variability of calcineurin inhibitors on heart transplant outcomes

ABSTRACT

Keywords:

Calcineurin inhibitors
Heart transplant
Variability
Blood levels
Coefficient of variation

Introduction and objectives: Inpatient blood level variability (IPV) of calcineurin inhibitors has been associated with poor outcomes in solid-organ transplant, but data for heart transplant are scarce. Our purpose was to ascertain the clinical impact of IPV in a multi-institutional cohort of heart transplant recipients.

Methods: We retrospectively studied patients aged ≥ 18 years, with a first heart transplant performed between 2000 and 2014 and surviving ≥ 1 year. IPV was assessed by the coefficient of variation of trough levels from posttransplant months 4 to 12. A composite of rejection or mortality/graft loss or rejection and all-cause mortality/graft loss between years 1 to 5 posttransplant were analyzed by Cox regression analysis.

Results: The study group consisted of 1581 recipients (median age, 56 years; women, 21%). Cyclosporine immediate-release tacrolimus and prolonged-release tacrolimus were used in 790, 527 and 264 patients, respectively. On multivariable analysis, coefficient of variation $> 27.8\%$ showed a nonsignificant trend to association with 5-year rejection-free survival (HR, 1.298; 95%CI, 0.993–1.695; $P = .056$) and with 5-year mortality (HR, 1.387; 95%CI, 0.979–1.963; $P = .065$). Association with rejection became significant on analysis of only those patients without rejection episodes during the first year posttransplant (HR, 1.609; 95%CI, 1.129–2.295; $P = .011$). The tacrolimus-based formulation had less IPV than cyclosporine and better results with less influence of IPV.

Conclusions: IPV of calcineurin inhibitors is only marginally associated with mid-term outcomes after heart transplant, particularly with the tacrolimus-based immunosuppression, although it could play a role in the most stable recipients.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ICN: inhibidor de la calcineurina
CV: coeficiente de variación
TLI: tacrolimus de liberación inmediata
TLP: tacrolimus de liberación prolongada
TxC: trasplante cardiaco
VIP: variabilidad intrapaciente

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de la ciclosporina a principios de la década de los ochenta, los anticalcineurínicos han constituido la base de la inmunosupresión en el trasplante cardiaco (TxC). Tanto la ciclosporina como el tacrolimus comparten un índice terapéutico corto, lo que exige un estrecho seguimiento de la concentración sanguínea para garantizar la eficacia y evitar la toxicidad. La variabilidad intrapaciente (VIP) en la concentración sanguínea de los anticalcineurínicos está relacionada con múltiples factores¹, aunque la falta de adherencia a la medicación es el más importante y también evitable². La VIP se ha documentado ampliamente en trasplantes de riñón^{3–14}, hígado^{15–19} y pulmón²⁰. En general, se ha demostrado que varios parámetros que indican esta variabilidad están relacionados con resultados desfavorables del aloinjerto. Algunos estudios incluso han informado de una relación con la supervivencia del paciente^{6,8}. Más recientemente, las consecuencias de la VIP se han evaluado en algunos estudios pequeños y unicéntricos sobre TxC^{21,22}. Esos estudios han encontrado una relación considerable entre la VIP y el rechazo del aloinjerto, aunque falta evidencia del impacto independiente en la supervivencia del paciente²¹.

Este estudio retrospectivo y multiinstitucional se planteó como objetivo evaluar el impacto clínico (rechazo del aloinjerto y

supervivencia del paciente) de la VIP en la concentración sanguínea de los anticalcineurínicos en una serie importante de pacientes con TxC.

MÉTODOS

Datos originales

El Registro Español de Trasplante Cardiaco es una base de datos prospectiva impulsada por la Sociedad Española de Cardiología que contiene información clínica detallada de todas las intervenciones de TxC realizadas en España desde 1984 hasta la actualidad. El registro se actualiza anualmente con los datos que proporcionan todos los centros de trasplante del país. Esta base de datos se ha descrito en otra publicación²³. A efectos de este estudio, los datos sobre las características basales del receptor, el donante, la intervención quirúrgica y la supervivencia se obtuvieron de la base de datos del Registro Español de Trasplante Cardiaco. Se sabía si cada uno de los participantes seguía con vida a 31 de diciembre de 2017. Además, se realizó una revisión específica de las historias clínicas para obtener información detallada sobre las mediciones de la concentración sanguínea de los anticalcineurínicos durante el primer año postrasplante, la inmunosupresión concomitante y la incidencia y la caracterización de los episodios de rechazo entre 2 y 5 años después del trasplante (figura 1).

Población del estudio

Se trata de un análisis retrospectivo en el que participaron receptores de 13 centros que cumplían los criterios de inclusión: a) receptor de un primer TxC de un solo órgano entre 2000 y 2014; b) edad en el momento del trasplante ≥ 18 años; c) supervivencia del receptor al menos durante 1 año después del trasplante, y d) tratamiento inmunosupresor a base de tacrolimus (tacrolimus de liberación inmediata [TLI] 2 veces al día y de liberación

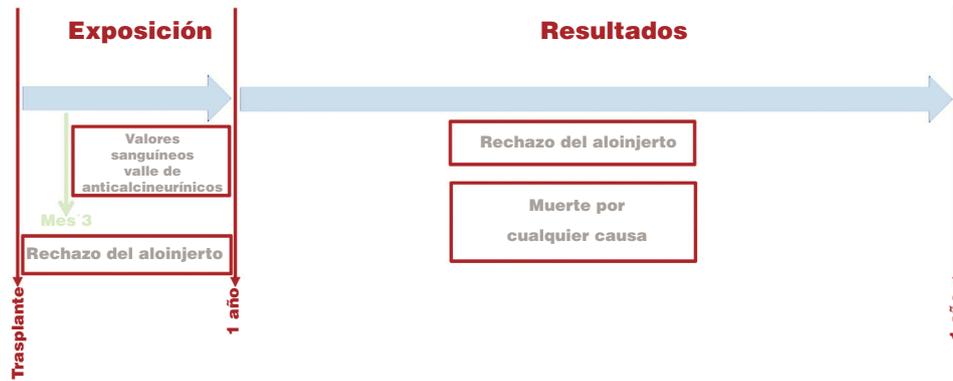


Figura 1. Diseño del estudio. Los valores sanguíneos valle del anticalcineurínico se recogieron de 4 a 12 meses después del trasplante. Los resultados fueron un compuesto de rechazo o muerte por cualquier causa/pérdida del injerto (primario) y mortalidad por cualquier causa/pérdida del injerto (secundario) entre 1 y 5 años después del trasplante.

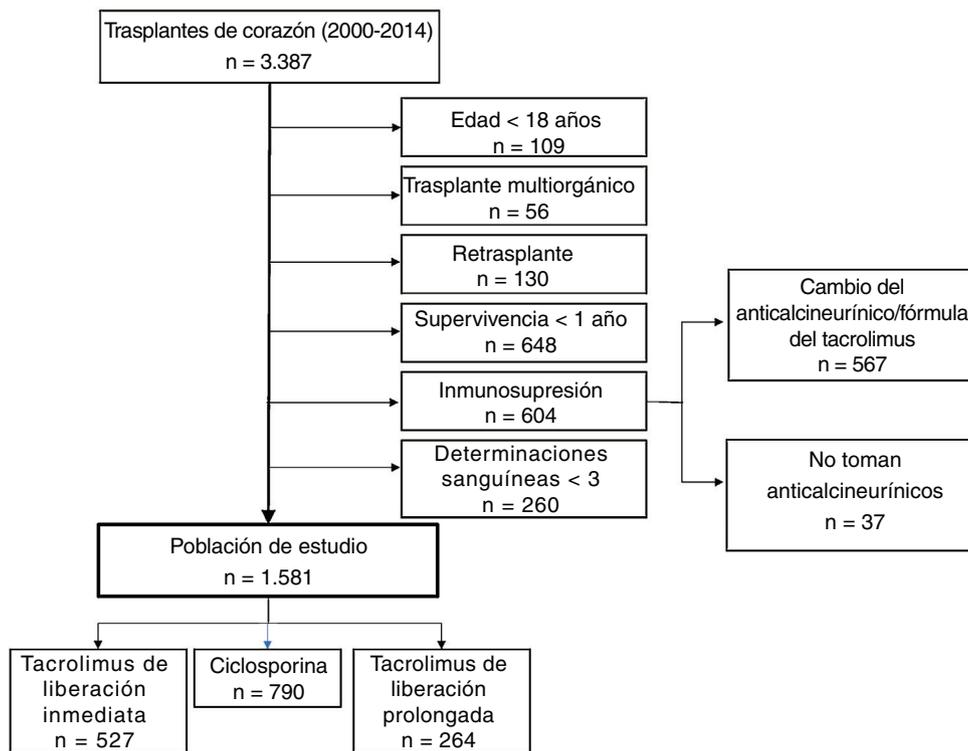


Figura 2. Diagrama de flujo del estudio. Criterios de exclusión y número de pacientes excluidos del estudio.

prolongada [TLP] 1 vez al día) o microemulsión de ciclosporina, mantenida durante el primer año postrasplante al menos con 3 muestras disponibles para el cálculo de la VIP. Los motivos de exclusión se resumen en la [figura 2](#).

Evaluación de la exposición

Los receptores fueron tratados con TLI (Prograf, Astellas Pharma Ltd, Reino Unido), TLP (Advagraf, Astellas Pharma Europe BV, Países Bajos) o ciclosporina (Sandimmun Neoral, Novartis Farmacéutica SA, España). La concentración sanguínea se midió mediante 5 inmunoanálisis diferentes ([tablas 1 y 2 del material adicional](#)).

Se utilizaron todos los valores valle de las mediciones sanguíneas realizadas entre los meses 4 y 12 después del TxC para calcular la media y la desviación estándar. La VIP se analizó mediante el coeficiente de variación (CV), que se calculó como

$(\text{desviación estándar} / \text{media}) \times 100$. La concentración sanguínea media se clasificó según los valores medianos.

Evaluación de resultados

Puesto que no existía ningún protocolo común de vigilancia del rechazo después del primer año posterior al TxC en los centros participantes, el rechazo se definió como cualquier evento clínico que provocara un aumento temporal de la inmunosupresión y consistiera en al menos una tanda corta de corticoides intravenosos a dosis altas²⁴.

Evaluación de otras variables

La función renal se evaluó mediante la tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada según la ecuación de la *Chronic Kidney*

Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)²⁵. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se calculó mediante ecocardiografía.

El estudio se realizó de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los comités de ética de todos los centros participantes.

Análisis estadísticos

Los datos se presentan como mediana [intervalo intercuartílico] o frecuencia y porcentaje, según corresponda. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher o la prueba de la χ^2 para las variables cualitativas, y la prueba de la U de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas.

La variable de respuesta principal fue una combinación de rechazo o mortalidad por cualquier causa/pérdida del injerto a los 5 años, analizada como el tiempo hasta el primer evento. El resultado secundario fue la mortalidad por cualquier causa/pérdida del injerto a los 5 años. La población se organizó en subgrupos de acuerdo con la mediana del CV del análisis. Las *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) se calcularon mediante regresión de Cox, que también se utilizó para ajustar modelos multivariantes. Se comprobó el supuesto de proporcionalidad de riesgos mediante un método gráfico (curvas logaritmo menos logaritmo). El análisis multivariante incluyó todas las variables con un valor de $p \leq 0,10$ en el análisis univariante, además del tipo de anticalcineurínico. También se incluyó la concentración sanguínea media para valorar la posibilidad de sesgo protopático y la época del trasplante debido a la mejora reconocida de los resultados de nuestro registro en función de la época²³. Las variables cuantitativas se clasificaron de acuerdo con sus valores medianos en todos los análisis. Para los análisis de sensibilidad, primero se evaluaron los cambios en la fuerza de la asociación entre la VIP y los resultados después de excluir los anticalcineurínicos del modelo multivariante original. Para evaluar más a fondo la influencia del tipo de anticalcineurínico en los resultados, se compararon las curvas de supervivencia generadas por la interacción entre el tipo de anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus) y el grupo de CV (bajo o alto). En segundo lugar, los mismos análisis univariantes y multivariantes realizados en toda la población del estudio se repitieron con los pacientes sin antecedentes de rechazo durante el primer año.

Los datos perdidos (tabla 3 del material adicional) se trataron mediante imputación múltiple con el método completo de especificación condicional, que generó 10 conjuntos de datos imputados utilizando todas las variables de ajuste aplicables y la variable de resultado como predictores. Para el análisis se utilizó el promedio de los 10 conjuntos de datos imputados. Para la imputación, las variables cuantitativas y continuas se modelaron mediante regresión logística y regresión lineal respectivamente.

Un valor bilateral de $p < 0,05$ se consideró significativo desde el punto de vista estadístico. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS 25.0 (SPSS Inc, Estados Unidos).

RESULTADOS

Las principales características basales se describen en la tabla 1. El grupo de estudio estaba formado por 1.581 pacientes (mediana de edad, 56 años; mujeres, 21,1%). La mayoría de los pacientes (69,5%) seguían 1 año después del TxC una triple terapia inmunosupresora con corticoides y micofenolato concomitantes (tabla 4 del material adicional). Un total de 614 pacientes (38,8%)

habían sufrido al menos 1 episodio de rechazo agudo tratado durante el primer año postrasplante (335 pacientes, 1 episodio; 135 pacientes, 2 episodios; 144 pacientes, 3 episodios o más). Se observaron resultados histológicos compatibles con rechazo celular agudo en el 94,7% de estos episodios. La mediana de duración del seguimiento fue 4,0 años, sin diferencias significativas entre los grupos de CV alto y bajo ($p = 0,06$). Los anticalcineurínicos utilizados fueron ciclosporina (50%), TLI (33,3%) y TLP (16,7%) (figura 2). A 31 de diciembre de 2017 se había logrado el seguimiento completo de 5 años del 94,7, el 82,2 y el 47,4% de los receptores de ciclosporina, TLI y TLP respectivamente. Las características de la población según el tipo de inmunoanálisis se describen en la tabla 5 del material adicional.

Variabilidad intrapaciente en las concentraciones sanguíneas valle

Los datos sobre VIP se resumen en la tabla 2. La distribución del CV se muestra en la figura 3. La mediana del CV fue del 27,8% [20,2%-37,5%]. Hubo diferencias muy importantes entre los grupos según el tipo de anticalcineurínico ($p < 0,001$ en todas las comparaciones por pares) y el TLP mostró la menor variabilidad. Se observó una proporción significativamente mayor de pacientes con una concentración sanguínea media por debajo del valor mediano en el grupo de alta variabilidad. El CV fue mayor en los pacientes con al menos 1 episodio de rechazo durante el primer año postrasplante (30,0% [21,2%-41,2%]) que en los pacientes sin rechazo (26,8% [19,8%-35,8%]; $p < 0,0001$). También se observaron diferencias significativas en el número de determinaciones en sangre. No se encontró ninguna relación entre el CV y la edad y el sexo del receptor (tabla 1).

Desenlaces

Entre los años 1 y 5 postrasplante, hubo 142 (9,0%) muertes/pérdida del injerto (138 muertes y 4 retrasplantes). La muerte/pérdida del injerto fue significativamente más frecuente en el grupo de CV alto (84 pacientes, 10,6%) que en el grupo de CV bajo (58 pacientes, 7,3%; $p = 0,02$). Durante el periodo de seguimiento, hubo 143 episodios de rechazo en 120 pacientes (112 pacientes, 1 episodio; 8 pacientes, 2 episodios o más). Se observaron hallazgos histológicos compatibles con rechazo celular agudo en 132 (92,3%) de estos episodios. El resultado primario ocurrió en 92 pacientes (11,6%) con $CV \leq 27,8\%$ y en 131 pacientes (16,6%) con $CV > 27,8\%$ ($p = 0,005$).

Las relaciones univariantes con el resultado primario se describen en la tabla 6 del material adicional. Un $CV > 27,8\%$ se relacionó significativamente con mayor rechazo/mortalidad a los 5 años (HR = 1,342; IC95%, 1,034-1,743; $p = 0,027$). La relación no fue estadísticamente significativa después del ajuste multivariante (HR = 1,298; IC95%, 0,993-1,695; $p = 0,056$) (tabla 3 y figura 4). Los predictores independientes de rechazo o mortalidad/pérdida del injerto a los 5 años fueron la edad del donante > 39 años, el tipo de anticalcineurínico (tanto el TLP como el TLI en comparación con ciclosporina), el tipo de asistencia circulatoria anterior al trasplante, FEVI al año y antecedentes de rechazo durante el primer año (tabla 3). Como variable continua, no hubo ninguna correlación significativa entre el CV y el resultado primario (HR = 1,37; IC95%, 0,71-2,62; $p = 0,35$).

Las relaciones univariantes con la mortalidad por cualquier causa/pérdida del injerto a los 5 años se presentan en la tabla 7 del material adicional. Un $CV > 27,8\%$ se asoció significativamente con mayor mortalidad a los 5 años (HR = 1,418; IC95%, 1,015-1,982; $p = 0,041$). Como variable continua, también hubo una correlación significativa entre el CV y la mortalidad a los 5 años (HR = 2,22;

Tabla 1

Características de la población según la variabilidad intrapaciente en la concentración sanguínea de anticalcineurínicos en el trasplante de corazón

	Grupo de baja variabilidad (CV ≤ 27,8%) (n = 791)	Grupo de alta variabilidad (CV > 27,8%) (n = 790)	p	Todo el grupo (n = 1.581)
Receptor				
Edad en el momento del trasplante (años)	55 [47-61]	56 [47-62]	0,40	56 [47-62]
Mujeres	166 (21,0)	167 (21,1)	0,95	333 (21,1)
Índice de masa corporal	25,4 [23,0-28,1]	25,3 [22,8-27,7]	0,12	25,3 [22,9-28,0]
Diagnóstico primario			0,05	
Dilatado	308 (38,9)	348 (44,1)		656 (41,5)
Isquémico	342 (43,2)	296 (37,5)		638 (40,4)
Otros	141 (17,8)	46 (18,5)		287 (18,2)
Asistencia circulatoria previa al TxC			< 0,001	
Ninguno	571 (72,2)	635 (80,4)		1.206 (73,3)
Balón intraaórtico	157 (19,8)	112 (14,2)		269 (17,0)
ECMO	20 (2,5)	22 (2,8)		42 (2,7)
Dispositivo de asistencia ventricular	43 (5,4)	21 (2,7)		64 (4,0)
Diabetes previa al TxC	127 (16,1)	152 (19,4)	0,09	279 (17,8)
Bilirrubina ≥ 2 mg/dl	145 (19,0)	124 (16,3)	0,18	269 (17,6)
Infección previa al TxC	98 (12,4)	71 (9,1)	0,03	169 (10,8)
Serología de CMV (positiva)	641 (82,4)	625 (80,9)	0,46	1.266 (81,6)
Ventilación mecánica previa al TxC	97 (12,3)	67 (8,6)	0,02	164 (10,5)
Características del receptor 1 año después del TxC				
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	61,5 [46,8-78,4]	60,1 [46,5-78,0]	0,48	60,7 [46,7-78,3]
FEVI (%)	63,0 [60,0-68,0]	65,0 [60,0-69,0]	0,33	64,0 [60,0-68,0]
Antecedentes de rechazo durante el primer año	273 (34,5)	341 (43,2)	0,001	614 (38,8)
Tratamiento 1 año después del TxC				
Tratamiento de inducción en el momento del TxC	653 (83,3)	652 (84,0)	0,73	1.305 (83,7)
Esteroides	681 (86,1)	691 (87,5)	0,46	1.372 (86,8)
Dosis de esteroides diaria (equivalente de prednisona, mg)	5,0 [5,0-10,0]	7,5 [5,0-10,0]	< 0,001	6,2 [5,0-10,0]
Antimitóticos			0,003	
Ninguno	68 (8,6)	102 (13,1)		170 (10,8)
Azatioprina	86 (10,9)	59 (7,6)		145 (9,2)
MFM/ácido micofenólico	636 (80,5)	620 (79,4)		1.256 (79,9)
Dosis antimetabólica diaria				
Azatioprina (mg)	75,0 [50,0-100,0]	78,7 [25,0-100,0]	0,13	75,0 [50,0-100,0]
MFM (g)	2,0 [1,0-2,0]	2,0 [1,0-2,0]	0,41	2,0 [1,0-2,0]
Ácido micofenólico (g)	0,72 [0,4-1,0]	0,72 [0,4-0,8]	0,41	0,72 [0,4-0,9]
Inhibidores de m-TOR	49 (6,2)	76 (9,6)	0,01	125 (7,9)
Estatinas	626 (79,1)	554 (70,1)	< 0,001	1.180 (74,6)
Características relacionadas con el donante				
Edad (años)	40,0 [27,0-49,0]	39,0 [25,0-48,0]	0,10	39,0 [26,0-49,0]
Mujeres	234 (29,7)	256 (32,4)	0,25	490 (31,1)
Serología de CMV (positiva)	554 (72,5)	519 (71,5)	0,19	1.073 (72,0)
Receptor de CMV (-)/donante (+)	89 (11,9)	107 (15,0)	0,08	
Características de la intervención				
Tiempo de isquemia (h)	3,4 [2,5-4,0]	3,4 [2,5-4,1]	0,51	3,4 [2,5-4,0]
Época del trasplante			0,01	
2000-2004	282 (35,7)	296 (37,5)		578 (36,6)
2005-2009	203 (25,7)	241 (30,5)		444 (28,1)
2010-2014	306 (38,7)	253 (32,0)		559 (35,4)

CMV: citomegalovirus; CV: coeficiente de variación; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TxC: trasplante de corazón; MFM: micofenolato mofetilo.

Las variables cuantitativas se presentan como mediana [intervalo intercuartílico] y las cualitativas, como n (%).

Tabla 2
Parámetros de variabilidad intrapaciente de los anticalcineurínicos

	Grupo de baja variabilidad (n = 791)	Grupo de alta variabilidad (n = 790)	p	Todo el grupo (n = 1.581)
Tipo de anticalcineurínico				
Ciclosporina	353 (44,6)	437 (55,3)		790 (50,0)
Tacrolimus (inmediato)	268 (33,9)	259 (32,8)		527 (33,3)
Tacrolimus (prolongado)	170 (21,5)	94 (11,9)		264 (16,7)
Número de mediciones				
Ciclosporina	9 [7-11]	10 [8-13]	< 0,0001	9 [7-11]
Tacrolimus (inmediato)	8 [6-10]	10 [8-13,5]	< 0,0001	10 [7-11]
Tacrolimus (prolongado)	9 [7-10]	10 [8-13]	< 0,0001	9 [7-11]
Tacrolimus (prolongado)	9 [8-11]	10 [8-13]	0,01	9 [8-11]
Concentración sanguínea media (ng/ml)				
Ciclosporina	219,7 [193,5-245,9]	203,0 [151,2-237,2]	< 0,0001	211,9 [175,9-41,9]
Tacrolimus (inmediato)	10,4 [9,0-12,4]	10,4 [8,7-11,9]	0,180	10,4 [8,8-12,2]
Tacrolimus (prolongado)	9,8 [8,7-11,3]	9,0 [8,0-11,1]	0,031	9,6 [8,5-11,2]
Concentración sanguínea media				
≤ Media	356 (45,0)	432 (54,7)	< 0,0001	788 (49,8)
> Media	435 (55,0)	358 (45,3)		793 (50,2)
Desviación estándar (ng/ml)				
Ciclosporina	44,4 [34,1-53,7]	76,6 [61,9-96,0]	< 0,0001	59,4 [43,3-79,9]
Tacrolimus (inmediato)	2,1 [1,6-2,5]	3,8 [3,1-4,8]	< 0,0001	2,8 [2,0-3,8]
Tacrolimus (prolongado)	1,8 [1,5-2,3]	3,5 [2,9-4,1]	< 0,0001	2,3 [1,7-3,2]
Coefficiente de variación (%)				
Ciclosporina	20,2 [16,1-24,0]	37,3 [32,2-47,6]	< 0,0001	27,8 [20,2-37,5]
Tacrolimus (inmediato)	20,9 [16,5-24,5]	38,8 [32,9-51,9]	< 0,0001	29,6 [21,7-40,9]
Tacrolimus (inmediato)	19,9 [16,1-24,0]	36,1 [31,5-43,6]	< 0,0001	27,6 [19,9-35,9]
Tacrolimus (prolongado)	19,1 [15,9-23,0]	35,8 [31,1-42,9]	< 0,0001	23,4 [17,6-31,8]

Las variables cuantitativas se presentan como mediana [intervalo intercuartílico] y las cualitativas, como n (%).

IC95%, 1,09-4,57; $p = 0,03$). Después del ajuste multivariante, un $CV > 27,8\%$ no mantuvo la significación estadística ($HR = 1,387$; IC95%, 0,979-1,963; $p = 0,065$) (tabla 3 y figura 5). Los predictores independientes de mortalidad/pérdida del injerto a los 5 años fueron el tipo de anticalcineurínico (TLP y TLI en comparación con ciclosporina), la edad del donante, la diabetes previa al trasplante, la infección previa al trasplante, la FEVI al año y el antecedente de rechazo durante el primer año (tabla 3).

Análisis de sensibilidad

Después de excluir del modelo multivariante el tipo de anticalcineurínico, un CV alto se asoció significativamente con un mayor rechazo o con la pérdida del injerto/mortalidad a los 5 años ($HR = 1,358$; IC95%, 1,041-1,772; $p = 0,024$) y una mayor mortalidad/pérdida del injerto a los 5 años ($HR = 1,489$; IC95%, 1,054-2,105; $p = 0,024$) (tabla 8 del material adicional). Además, se

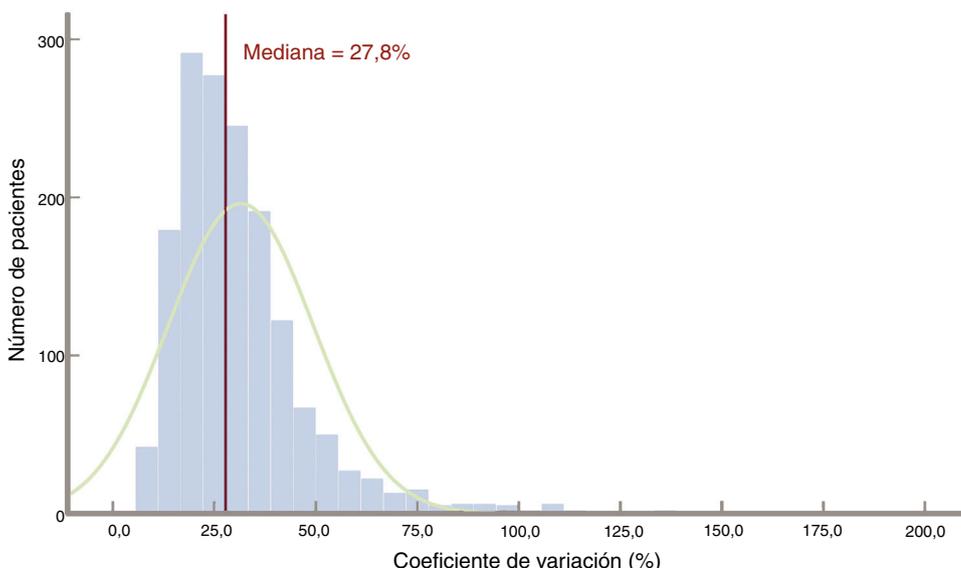


Figura 3. Distribución del coeficiente de variación en 1.581 receptores de trasplante de corazón. Curva verde: curva de normalidad; línea roja: valor mediano.

Tabla 3

Predictores de resultados a 5 años en 1.581 receptores de trasplante de corazón

	Univariante			Multivariante		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Rechazo/pérdida del injerto/mortalidad						
<i>Coefficiente de variación > 27,8%</i>	1,342	1,034-1,743	0,027	1,298	0,993-1,695	0,056
<i>Edad del donante > 39 años</i>	1,484	1,142-1,926	0,003	1,626	1,243-2,127	< 0,001
<i>Tipo de anticalcineurínico</i>						
Ciclosporina	1			1		
Tacrolimus de liberación inmediata	0,714	0,533-0,956	0,024	0,692	0,507-0,946	0,021
Tacrolimus de liberación prolongada	0,540	0,344-0,847	0,007	0,455	0,274-0,754	0,003
<i>Antecedentes de rechazo durante el primer año</i>	1,400	1,080-1,814	0,011	1,412	1,084-1,840	0,011
<i>Asistencia circulatoria previa al TxC</i>						
Ninguno				1		
Balón intraaórtico	1,011	0,715-1,431	0,950	1,093	0,770-1,553	0,618
ECMO	1,909	1,009-3,613	0,047	2,297	1,183-4,461	0,014
Dispositivo de asistencia ventricular	0,725	0,321-1,636	0,439	0,941	0,404-2,193	0,889
<i>FEVI a 1 año < 64%</i>	1,320	1,008-1,727	0,043	1,336	1,015-1,758	0,039
<i>Edad del receptor en el momento del TxC > 56 años</i>	1,375	1,062-1,782	0,016	1,268	0,965-1,666	0,088
<i>Diabetes previa al TxC</i>	1,525	1,124-2,07	0,007	1,323	0,965-1,814	0,083
<i>Concentración sanguínea media < valor medio</i>	0,867	0,669-1,123	0,279	0,824	0,633-1,072	0,149
<i>TFG a 1 año > 61 ml/min/1,73 m²</i>	1,365	1,05-1,775	0,020	1,204	0,914-1,585	0,186
<i>Receptor de sexo femenino</i>	0,746	0,528-1,052	0,095	0,832	0,583-1,188	0,312
<i>Época del trasplante</i>						
2000-2004				1		
2005-2009	0,773	0,561-1,066	0,116	0,871	0,625-1,213	0,414
2010-2014	0,912	0,671-1,239	0,556	1,086	0,755-1,561	0,657
Mortalidad/pérdida del injerto						
<i>Coefficiente de variación > 27,8%</i>	1,418	1,015-1,982	0,041	1,387	0,979-1,963	0,065
<i>Edad del donante > 39 años</i>	1,784	1,273-2,501	0,001	1,892	1,331-2,690	< 0,001
<i>Tipo de anticalcineurínico</i>						
Ciclosporina	1,000			1		
Tacrolimus de liberación inmediata	0,784	0,544-1,130	0,192	0,708	0,481-1,042	0,080
Tacrolimus de liberación prolongada	0,557	0,311-0,999	0,050	0,384	0,201-0,733	0,004
<i>Infección previa al TxC</i>	1,509	0,949-2,398	0,082	1,720	1,071-2,763	0,025
<i>Diabetes previa al TxC</i>	1,976	1,370-2,850	< 0,001	1,552	1,056-2,281	0,025
<i>FEVI a 1 año < 64%</i>	1,488	1,049-2,110	0,026	1,441	1,006-2,063	0,046
<i>Antecedentes de rechazo durante el primer año</i>	1,332	0,957-1,853	0,089	1,415	1,005-1,992	0,047
<i>Edad del receptor en el momento del TxC > 56 años</i>	1,504	1,081-2,093	0,016	1,335	0,940-1,896	0,106
<i>Bilirrubina > 2 mg/dl</i>	1,562	0,940-2,595	0,085	0,694	0,415-1,157	0,163
<i>Concentración sanguínea media < valor medio</i>	0,878	0,632-1,221	0,439	0,825	0,587-1,159	0,269
<i>TFG a 1 año < 61 ml/min/1,73 m²</i>	1,370	0,980-1,914	0,065	1,132	0,796-1,609	0,490
<i>Época del trasplante</i>						
2000-2004	1,000			1		
2005-2009	0,825	0,546-1,245	0,359	0,958	0,620-1,481	0,847
2010-2014	1,088	0,739-1,602	0,669	1,477	0,947-2,304	0,085

ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TFG: tasa de filtrado glomerular; TxC: trasplante cardíaco.

analizó la interacción entre el tipo de anticalcineurínico y el grupo de CV (figura 6). Dentro del mismo grupo de tipo de anticalcineurínico, un CV alto tendió a asociarse con peores resultados, aunque sin significación estadística. Asimismo, dentro del mismo grupo de CV, el tacrolimus mostró resultados significativamente mejores que la ciclosporina.

Los resultados observados en pacientes sin antecedentes de rechazo durante el primer año postrasplante se describen en las tablas 9-11 del material adicional. En estos pacientes, el grupo de CV alto mostró una asociación independiente y altamente

significativa con el compuesto de rechazo/pérdida del injerto/mortalidad a los 5 años (HR = 1,609; IC95%, 1,129-2,295; p = 0,011) (figura 7). No se observó ninguna asociación significativa con la mortalidad por cualquier causa/pérdida del injerto a los 5 años (HR = 1,511; IC95%, 0,948-2,407; p = 0,082) (figura 8).

Por último, cuando se añadió el tipo de inmunoanálisis al ajuste multivariante, la relación entre la VIP y el resultado primario compuesto se volvió significativa, mientras que la relación con la mortalidad/pérdida del injerto permaneció no significativa (tabla 12 del material adicional).

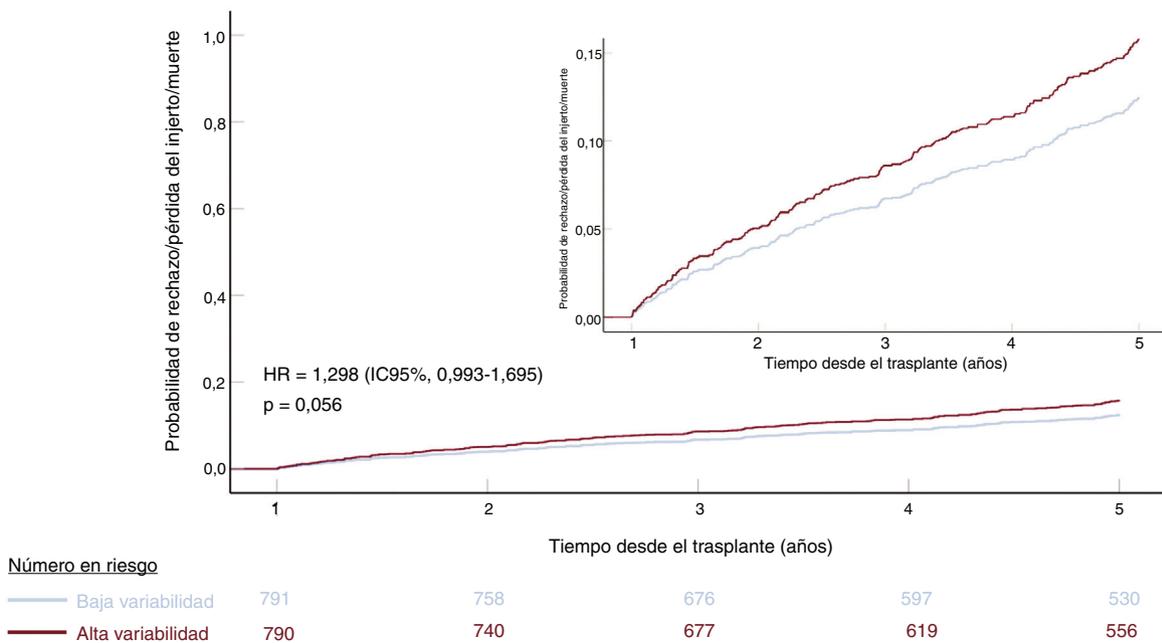


Figura 4. Rechazo o muerte por cualquier causa/pérdida del injerto a 5 años ajustado por el grupo de variabilidad intrapaciente en la concentración sanguínea de anticalcineurínicos de 1.581 receptores de trasplante de corazón. HR: *hazard ratio* (regresión de Cox); IC95%, intervalo de confianza del 95%.

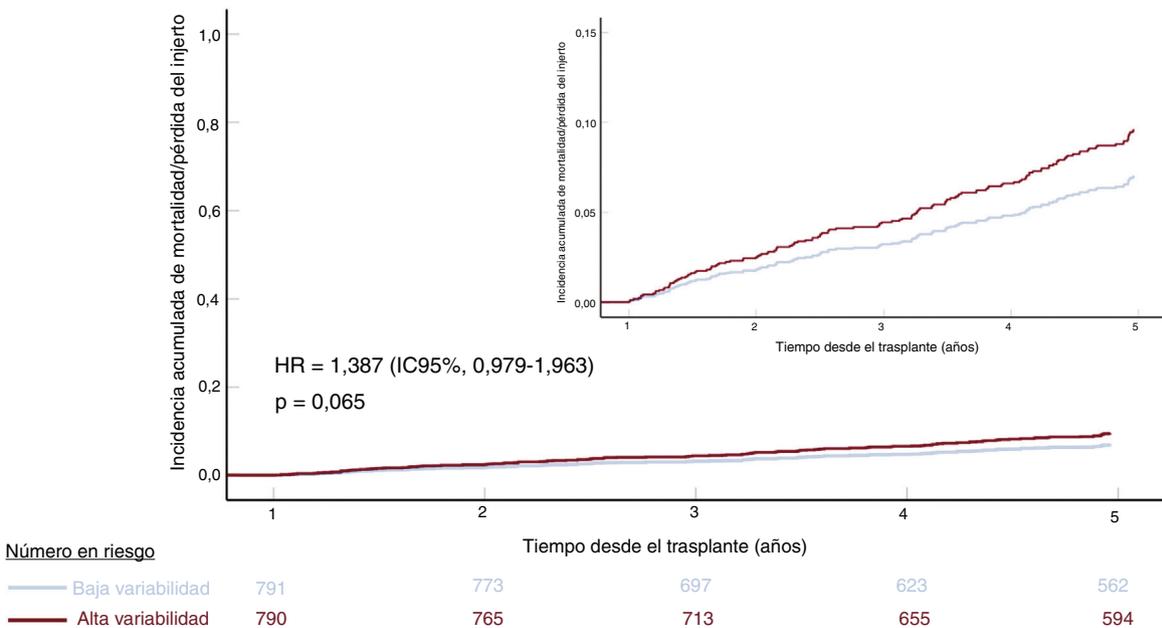


Figura 5. Incidencia de mortalidad/pérdida de injerto a 5 años ajustada por el grupo de variabilidad intrapaciente en la concentración sanguínea de anticalcineurínicos de 1.581 receptores de trasplante de corazón. HR: *hazard ratio* (regresión de Cox); IC95%, intervalo de confianza del 95%.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que una elevada VIP en la concentración sanguínea de los anticalcineurínicos durante el primer año postrasplante no se asoció de manera independiente con menor supervivencia sin rechazo a medio plazo o mayor mortalidad a medio plazo, aunque en ambos casos en general se detectó una tendencia a esta asociación. Estos hallazgos podrían atribuirse a una falta de potencia estadística si se tiene en cuenta el número relativamente pequeño de eventos, como podría

esperarse del diseño de nuestro estudio, centrado en eventos que ocurren después del primer año postoperatorio en una población privilegiada de supervivientes después de 1 año. Por otra parte, nuestros resultados también podrían reflejar la interacción entre múltiples factores relacionados con los resultados postrasplante a medio plazo, entre los cuales la VIP podría ser un factor relevante solo en algunos subconjuntos de población.

Un tema importante en el diseño de nuestro estudio es el riesgo de sesgo protopático, que se deriva del hecho de que la VIP también se asocia con cuadros clínicos que igualmente predisponen a la

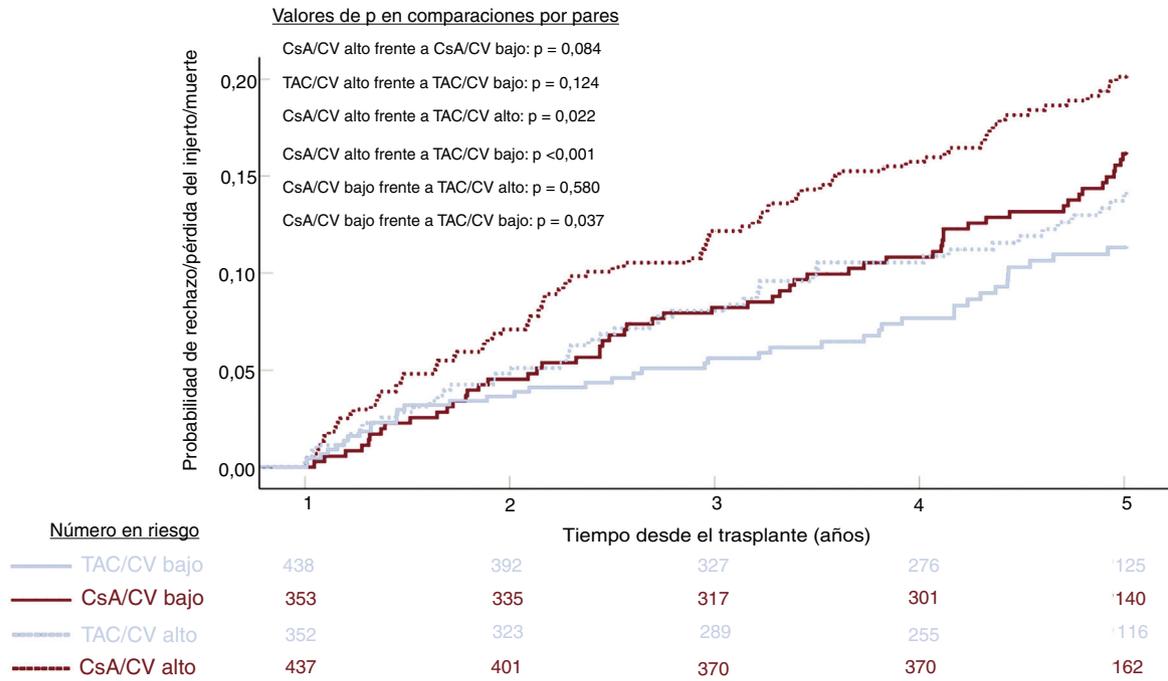


Figura 6. Interacción entre el tipo de anticalcineurínico y el grupo de coeficiente de variación (CV) (método de Kaplan-Meier). Las líneas azules indican tacrolimus (TAC); las líneas rojas indican ciclosporina; las líneas continuas indican un bajo CV; las líneas discontinuas indican un alto CV.

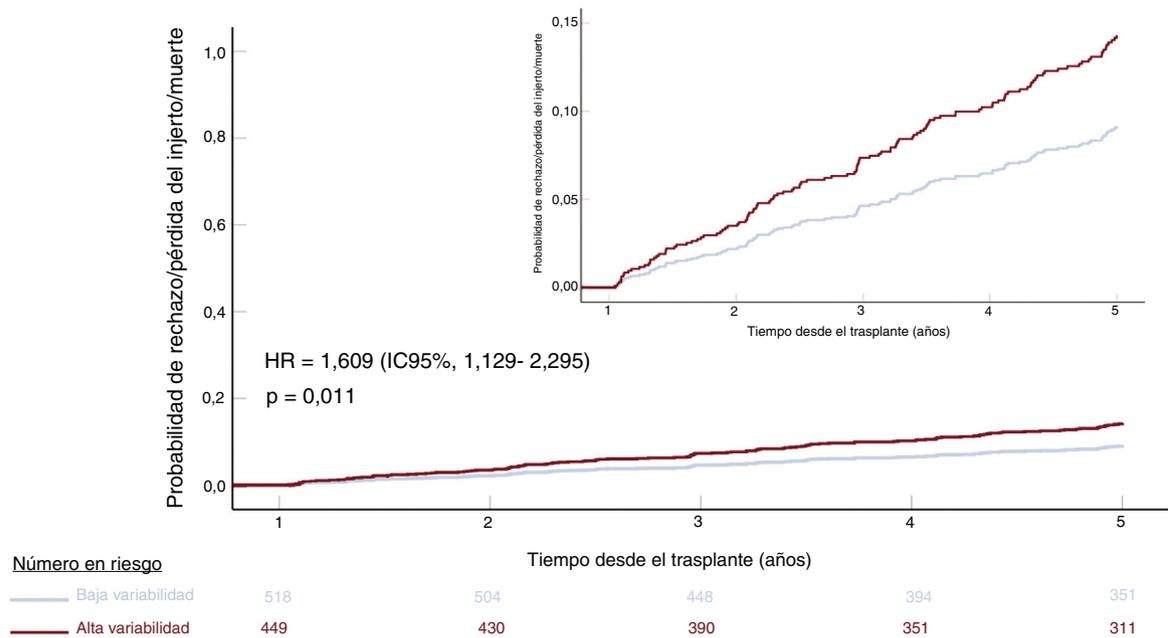


Figura 7. Rechazo o muerte por cualquier causa/pérdida del injerto a 5 años ajustado por el grupo de variabilidad intrapaciente en la concentración sanguínea de anticalcineurínicos de 967 receptores de trasplante de corazón sin antecedentes de rechazo durante el primer año postrasplante. HR: *hazard ratio* (regresión de Cox); IC95%: intervalo de confianza del 95%.

incidencia tardía de rechazo o mortalidad. En este sentido, se observa una asociación importante entre el CV durante el primer año postrasplante y la incidencia de rechazo y la concentración baja de anticalcineurínicos durante el mismo periodo. Ambos factores pueden estar relacionados con la incidencia de rechazo justo después del primer año postoperatorio. Se intentó sortear este inconveniente con un doble enfoque. Primero, se ajustaron

todos los análisis multivariantes por la concentración sanguínea media. En segundo lugar, se realizó un análisis de sensibilidad restringido a un subconjunto de pacientes caracterizados por la ausencia de episodios de rechazo durante el primer año postoperatorio. En esta población, es menos probable que la variación de la concentración sanguínea pueda estar relacionada con el ajuste frecuente de la dosis para el tratamiento y la

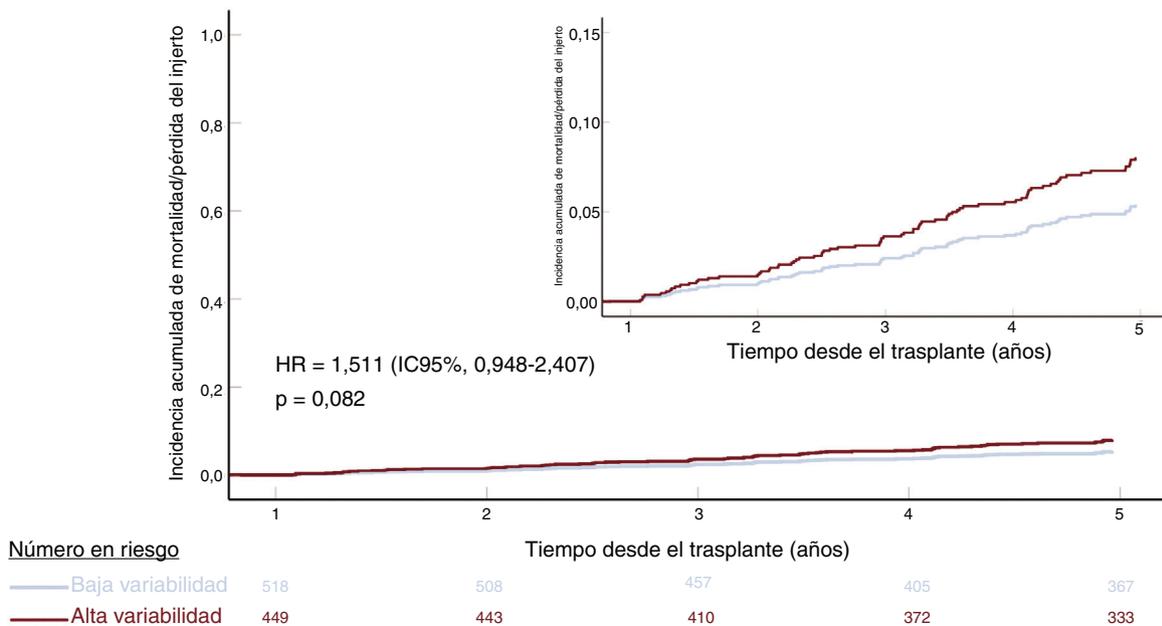


Figura 8. Incidencia de mortalidad/pérdida del injerto ajustada a 5 años según el grupo de variabilidad intrapaciente en la concentración sanguínea de anticalcineurínicos de 967 receptores de trasplante de corazón sin antecedentes de rechazo durante el primer año postrasplante. HR: *hazard ratio* (regresión de Cox); IC95%, intervalo de confianza del 95%.

prevención del rechazo. Sorprendentemente, se vio que la asociación entre la VIP y el rechazo tardío fue incluso más fuerte en esta población más estable que en toda la población, aunque la asociación con la mortalidad no fue estadísticamente significativa.

Aunque nuestro estudio no pretendía evaluar las diferencias entre los tipos o fórmulas de anticalcineurínicos, se encontró un efecto independiente del tipo de anticalcineurínico en los resultados a 5 años. El hecho de que la fuerza de las asociaciones con los resultados fuera mayor después de excluir de los modelos el tipo de anticalcineurínico indica que el tamaño del efecto observado en nuestro estudio podría ser, al menos en parte, atribuible al tipo de anticalcineurínico. Una evaluación más detallada reveló que la VIP es menor en las fórmulas a base de tacrolimus que con la ciclosporina. Estos resultados indican que la VIP no es un tema tan importante en la inmunosupresión basada en tacrolimus como en la inmunosupresión basada en ciclosporina, y esta característica podría ser la base de los mejores resultados clínicos obtenidos con tacrolimus. Este es un hallazgo importante, ya que la mayor parte de la inmunosupresión contemporánea se basa en el tacrolimus. Es de destacar que el TLP tuvo una VIP más baja que el TLI y la ciclosporina, como ya se ha observado en el trasplante de riñón²⁷. Se ha señalado que estos hallazgos podrían explicarse por la mejor adherencia al tratamiento²⁸. De hecho, la VIP se ha propuesto como marcador simple, cuantitativo y fiable de la adherencia^{2,10}. El diseño de nuestro estudio impidió realizar una evaluación detallada de la adherencia terapéutica.

Recientemente, Gueta et al.²¹ han informado de la asociación entre la VIP del TLI de 3 a 12 meses después del TxC y los resultados después del primer año postoperatorio en una cohorte de 72 receptores de TxC de un solo centro. Encontraron un riesgo de rechazo 8 veces mayor en pacientes con un CV superior al 28,8%. Sin embargo, no pudieron observar ninguna asociación con la mortalidad. Las diferencias en la fuerza de las asociaciones en comparación con nuestro estudio pueden explicarse por razones metodológicas. Tuvieron en cuenta cualquier rechazo en el período de observación, que abarcó muchos episodios con expresión patológica solamente (p. ej., rechazos de grado 1 R), mientras que nuestro estudio consideró solo los episodios que requirieron un

aumento de la inmunosupresión. Además, a diferencia de nuestro estudio, no encontraron ninguna relación entre el CV y la concentración sanguínea media o la incidencia de rechazo durante el primer año postrasplante. La inclusión de la ciclosporina en nuestro estudio también podría explicar algunas diferencias entre los estudios. En cuanto a la mortalidad, no es de extrañar la falta de asociación con la VIP, ya que realizaron un ajuste multivariante por complicaciones cardiovasculares graves (ictus, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio) y estas complicaciones con frecuencia son la causa de la muerte. Además, un pequeño número de muertes (8 en total) disminuyó su potencia estadística. En otro trabajo reciente, Shuker et al.²² analizaron a 86 receptores de TxC tratados con TLI. Los autores no pudieron establecer ninguna asociación entre la VIP y la aparición de vasculopatía del aloinjerto cardíaco.

Se ha establecido la relación entre la VIP y el rechazo del aloinjerto comprobado mediante biopsia en trasplantes de riñón^{3,5,7-9,12,13}, hígado¹⁵⁻¹⁹ y corazón²¹, tanto en pacientes tratados con ciclosporina³ como tratados con tacrolimus^{5,7-9,12,13,15-19,21,22}, y tanto en población pediátrica^{7,15-18} como adulta^{3,5,8,9,12,13,19,21}. Sin embargo, Godal et al.⁴ no lograron demostrar esta asociación después de un ajuste multivariante; los únicos predictores independientes de rechazo restantes fueron la aparición de anticuerpos específicos del donante, concentración sanguínea de tacrolimus baja y una tasa de inasistencia a la clínica alta. En cambio, como en el estudio de Gueta et al. y el nuestro, la relación entre la VIP y la muerte continúa siendo difícil de demostrar en el trasplante renal¹⁴ o hepático a causa de las pequeñas poblaciones de estudio, las bajas tasas de mortalidad y las consecuencias no mortales de la disfunción del aloinjerto en esos contextos. Es de destacar que, en el trasplante de pulmón en adultos, un entorno clínico con una fuerte relación entre la disfunción del aloinjerto y la muerte, Gallagher et al.²⁰ observaron una asociación muy importante entre la VIP del tacrolimus y la mortalidad.

La mayoría de los mecanismos que explican la asociación entre VIP y rechazo continúan siendo desconocidos. Según nuestros hallazgos y los de Gueta et al.²¹, no parece que la incidencia de rechazo esté relacionada con valores sanguíneos valle más bajos en

el grupo de VIP alta. En el trasplante renal, Rodrigo et al.¹⁰ han demostrado una estrecha relación entre la VIP y la pérdida del injerto mediada por aparición de anticuerpos específicos del donante sin tener en cuenta las muertes. Asimismo, Shen et al.¹² han señalado una asociación entre la VIP y pérdida del aloinjerto mediada por infección por el virus BK.

Utilizamos el CV, que es un parámetro adimensional que permite el análisis conjunto de la ciclosporina y el tacrolimus. De acuerdo con investigaciones previas^{4,5,10,11,13,14}, para los cálculos se emplearon mediciones de los meses 3 a 12 postrasplante, en un intento de evitar la influencia de los ajustes de dosis, las interacciones de la dieta y el fármaco y las alteraciones de la absorción típicas de los trastornos más inestables, que generalmente se observan durante el periodo postrasplante inicial.

Hasta la fecha, este es el estudio de mayor tamaño que se ocupa de las consecuencias clínicas de la exposición errática a los anticalcineurínicos y amplía el conocimiento sobre este tema adquirido con otros trasplantes de órganos sólidos. Sus principales fortalezas son el gran tamaño de la muestra y su naturaleza multiinstitucional. Sin embargo, algunas limitaciones merecen comentarios: a) el diseño retrospectivo, que es muy sensible a los sesgos ocultos; aunque el ajuste de covariables es el enfoque analítico estándar, el efecto de estos sesgos no se puede eludir por completo; en cambio, nuestro estudio podría considerarse de la «vida real»; b) la ausencia de protocolos uniformes de vigilancia de la inmunosupresión y el rechazo, particularmente del rechazo tardío, entre las instituciones participantes; c) la adopción de una definición pragmática de rechazo de aloinjerto basada principalmente en el juicio clínico que condujo a un tratamiento específico; este enfoque se ha utilizado en informes anteriores²⁴ y parece que es muy útil en estudios multiinstitucionales, donde se carece de un protocolo único sobre la vigilancia del rechazo en los centros participantes; además, en el contexto de las etapas más avanzadas del TxC, el impacto clínico de los hallazgos de la biopsia, cuando se toman aisladamente, continúa siendo controvertido²⁶, pero debe reconocerse que esta definición puede incluir episodios que en realidad no son rechazo agudo; d) el empleo de diferentes análisis para determinar la concentración sanguínea de tacrolimus, que pueden haber originado diferencias considerables en las lecturas; e) las determinaciones de la concentración obtenidas durante los ingresos hospitalarios; los cuadros clínicos que requieran hospitalización durante el primer año postrasplante (frecuentemente rechazo o infección) y sus correspondientes tratamientos pueden modificar la biodisponibilidad del tacrolimus y aumentar la variabilidad después. Sin embargo, en el trasplante de pulmón, Gallagher et al.²⁰ no encontraron diferencias en la VIP de la concentración de tacrolimus en pacientes hospitalizados y ambulatorios. Además, el número de mediciones de la concentración de tacrolimus a los 4-12 meses después del TxC en nuestro estudio fue bastante parecido a las comunicadas por Gueta et al.²¹, que prestaron especial atención a la obtención de una situación de equilibrio (al menos 48 h en régimen de dosis fija) mediante valores valle de 3 a 12 meses después del TxC; f) falta de información sobre la aparición de anticuerpos específicos del donante e incidencia de rechazo mediada por anticuerpos, lo que podría haber explicado algunos hallazgos, como los casos de rechazo con biopsia negativa, y g) las diferencias entre los anticalcineurínicos deben interpretarse con cuidado, ya que las duraciones del seguimiento no fueron iguales para cada uno de ellos.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio muestran que la VIP en la concentración sanguínea de los anticalcineurínicos tiene poca

influencia en los resultados del TxC a medio plazo. Sin embargo, la VIP alta puede predisponer al rechazo en pacientes inicialmente estables.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La variabilidad en la concentración sanguínea de los anticalcineurínicos se ha relacionado con malos resultados (rechazo o mortalidad) en receptores de trasplante de órgano sólido.
- Los datos son escasos en el trasplante de corazón. Solo un estudio ha mostrado una relación entre los niveles de variabilidad y el rechazo, pero no con la mortalidad. En otro estudio, la variabilidad no mostró relación con la aparición de vasculopatía del aloinjerto cardiaco.

¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO?

- Se ha obtenido información de un gran registro multicéntrico.
- La influencia de los niveles de variabilidad es poca en general y se observa principalmente en la incidencia de rechazo del aloinjerto, pero no en la mortalidad por cualquier causa o la pérdida del injerto.
- Nuestros resultados indican que la influencia de los niveles de variabilidad podría ser independiente de la derivada de las variaciones secundarias al tratamiento de los episodios de rechazo inicial.
- Al parecer, tanto la variabilidad como su influencia en los resultados son menos relevantes en la época contemporánea del tratamiento con tacrolimus.

FINANCIACIÓN

Este trabajo contó con el apoyo de becas de Astellas Pharma (España) y la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

F. González-Vílchez: diseño del estudio, análisis estadístico, redacción del borrador, aprobación del manuscrito final; M.G. Crespo-Leiro, J. Delgado-Jiménez, F. Pérez-Villa, J. Segovia-Cubero, B. Díaz-Molina, S. Mirabet-Pérez, J.M. Arizón del Prado, T. Blasco-Peiró, M. Martínez-Sellés, L. Almenar-Bonet, I. Garrido-Bravo y G. Rábago: discusión de resultados, aprobación final del manuscrito, recopilación de datos; J.A. Vázquez de Prada: diseño del estudio, redacción del borrador, aprobación del manuscrito final.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.02.001>

BIBLIOGRAFÍA

1. Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Inpatient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev*. 2015;29:78–84.
2. Lieber SR, Helcer J, Shemesh E. Monitoring drug adherence. *Transplant Rev*. 2015;29:73–77.
3. Waiser J, Slowinski T, Brinker-Paschke A, et al. Impact of the variability of cyclosporin A trough levels on long-term renal allograft function. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1310–1317.
4. Borra LC, Roodnat JJ, Kal JA, et al. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2757–2763.
5. Borra LC, Fernandez HE, Gjertson D, et al. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation. *Transplantation*. 2011;92:918–922.
6. Sapir-Pichhadze R, Wang Y, Famure O, et al. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney Int*. 2014;85:1404–1411.
7. Prytula AA, Bouts AH, Mathot RA, et al. Inpatient variability in tacrolimus trough concentrations and renal function decline in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2012;16:613–618.
8. Ro H, Min SI, Yang J, et al. Impact of tacrolimus intraindividual variability and CYP3A5 genetic polymorphism on acute rejection in kidney transplantation. *Ther Drug Monit*. 2012;34:680–685.
9. Schmid S, Bryce R, Reeder B, et al. Volatility of blood creatinine relative to tacrolimus levels predicts kidney transplant rejection. *Ann Transplant*. 2014;19:403–406.
10. Rodrigo E, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, et al. Within-patient variability in tacrolimus blood levels predicts kidney graft loss and donor-specific antibody development. *Transplantation*. 2016;100:2479–2485.
11. Whalen HR, Glen JA, Harkins V, et al. High inpatient tacrolimus variability is associated with worse outcomes in renal transplantation using a low-dose tacrolimus immunosuppressive regime. *Transplantation*. 2017;101:430–436.
12. Shen CL, Yang AH, Lien TJ, et al. Tacrolimus blood level fluctuation predisposes to coexisting bk virus nephropathy and acute allograft rejection. *Sci Rep*. 2017;7:1986.
13. Taber DJ, Su Z, Fleming JN, et al. Tacrolimus Trough Concentration Variability and Disparities in African American Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2017;101:2931–2938.
14. Godall DL, Willicombe M, McLean AG, et al. High inpatient variability of tacrolimus levels and outpatient clinic nonattendance are associated with inferior outcomes in renal transplant patients. *Transplantation Direct*. 2017;3:e192.
15. Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics*. 2004;113:825–832.
16. Stuber ML, Shemesh E, Seacord D, et al. Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplantation*. 2008;12:284–288.
17. Venkat VL, Nick TG, Wang W, et al. An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to nonadherence. *Pediatr Transplant*. 2008;12:67–72.
18. Shemesh E, Bucuvalas JC, Anand R, et al. The Medication Level Variability Index (MLVI) Predicts Poor Liver Transplant Outcomes: A Prospective Multi-Site Study. *Am J Transplant*. 2017;17:2668–2675.
19. Supelana C, Annunziato R, Schiano T, et al. The Medication Level Variability Index (MLVI) predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2014;20:1168–1177.
20. Gallagher HM, Sarwar G, Tse T, et al. Erratic tacrolimus exposure, assessed using the standard deviation of trough blood levels, predicts chronic lung allograft dysfunction and survival. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1442–1448.
21. Gueta I, Markovits N, Yarden-Bilavsky H, et al. High tacrolimus trough level variability is associated with rejections after heart transplant. *Am J Transplant*. 2018;18:2571–2578.
22. Shuker N, Bouamar R, Hesselink DA, et al. Inpatient variability in tacrolimus exposure does not predict the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplant. *Exp Clin Transplant*. 2018;16:326–332.
23. 27th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2015) González-Vílchez F, Segovia Cubero J, Almenar L, et al. Spanish Heart Transplantation Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1071–1082.
24. 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.
25. van den Brand JA, van Boekel GA, Willems HL, et al. Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3176–3181.
26. Klingenberg R, Koch A, Schnabel PA, et al. Allograft rejection of ISHLT grade \geq 3A occurring late after heart transplantation—a distinct entity? *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:1005–1013.
27. Stiff F, Stolk LM, Undre N, et al. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;97:775–780.
28. Cassuto E, Pageaux GP, Cantarovich D, et al. Adherence to and acceptance of once-daily tacrolimus after kidney and liver transplant: results from OSIRIS, a French observational study. *Transplantation*. 2016;100:2099–2106.