

Departament de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Trabajo de investigación  
Septiembre de 2010

# **Factores de riesgo cardiovascular en una población de trasplantados hepáticos con supervivencia superior a diez años. Estudio específico de la hipertensión arterial.**

Autora: Cristina Sánchez Montes

Directores:

- Victoria Aguilera Sancho-Tello
- Rafael Esteban Mur

# ÍNDICE

|                    |    |
|--------------------|----|
| Resumen            | 3  |
| Introducción       | 5  |
| Material y métodos | 9  |
| Resultados         | 11 |
| Discusión          | 15 |
| Conclusión         | 17 |
| Tablas y figuras   | 18 |
| Bibliografía       | 32 |

## RESUMEN

**Introducción.** Los factores de riesgo cardiovascular originan un problema de salud pública importante. El trasplante hepático puede ocasionar una modificación de su desarrollo debido a la inmunosupresión, pero hay pocos estudios que evalúen estos aspectos en pacientes con una supervivencia larga. Nuestro objetivo es analizar el efecto de la hipertensión arterial (HTA) postrasplante sobre la supervivencia a largo plazo de una cohorte de pacientes trasplantados con más de diez años de seguimiento.

**Metodología:** Se estudiaron retrospectivamente los pacientes trasplantados en nuestro centro por todas las causas, desde 2001 hasta 2007, con una supervivencia mínima de diez años. Se analizaron datos demográficos, clínicos, analíticos e histológicos del pre y/o postrasplante.

**Resultados:** La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular fue muy frecuente ya en el primer año: obesidad 24.5%, HTA 67%, diabetes 22.5%, Dislipemia 46.5% e insuficiencia renal crónica 28%. La HTA es el factor de riesgo más prevalente y su incidencia aumenta con el tiempo de 67% a 72,5% entre el primer y décimo año. La HTA parece asociarse a una mayor mortalidad postrasplante y a una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular ( $p > 0.005$ ). Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de HTA en nuestra población son la edad, la obesidad y la dislipemia.

**Conclusión:** Es importante diseñar estrategias para el mejor control de la HTA desde el postrasplante inicial, debido a su repercusión negativa sobre las enfermedades cardiovasculares y la supervivencia, así como para la obesidad y la dislipemia ya que son co-factores de desarrollo de HTA.

## PALABRAS CLAVE

Trasplante hepático, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes *de novo*, dislipemia, obesidad.

## RESUM

**Introducció:** Els factors de risc cardiovascular originen un problema de salut pública important. El transplant hepàtic pot ocasionar una modificació del seu desenvolupament degut a la immunosupressió, però hi ha pocs estudis que evaluen estos aspectes en pacients amb una supervivència llarga. El nostre objectiu es analitzar l'efecte de la hipertensió arterial (HTA) posttrasplantament sobre la supervivència a llarg termini d'una cohort de pacients trasplantats amb més de deu anys de seguiment.

**Metodologia:** S'estudiaren retrospectivament els pacients trasplantats al nostre centre per totes les causes, des de 2001 fins 2007, amb una supervivència mínima de deu anys. S'analitzaren dades demogràfiques, clíniques, analítiques e histològiques del pre i/o postrasplant.

**Resultats:** La prevalència dels factors de risc cardiovascular va ser molt freqüent durant el primer any: obesitat 24.5%, HTA 67%, diabetes 22.5%, dislipèmia 46.5% i insuficiència renal crònica 28%. La HTA es el factor de risc més prevalent i la seua incidència augmenta amb el temps de 67% al 72,5% entre el primer i desè any. La HTA pareix associar-se a una major mortalitat posttrasplantament i a una major incidència d'enfermetat cardiovascular ( $p > 0.005$ ). Els factors de risc associats amb el desenvolupament de HTA en la nostra població son l'edat, l'obesitat i la dislipèmia.

**Conclusió:** Es important dissenyar estratègies per al millor control de la HTA des del posttrasplantament inicial, degut a la seua repercussió negativa sobre les enfermetats cardiovasculars i la supervivència, així com per a l'obesitat i la dislipèmia, ja que son co-factors de desenvolupament de l'HTA.

## PARAULES CLAU

Trasplant hepàtic, enfermetat cardiovascular, hipertensió arterial, diabetis *de novo*, dislipèmia, obesitat.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático se considera en la actualidad el tratamiento de elección para aquellos pacientes apropiadamente seleccionados con hepatopatías agudas o crónicas cuando se hayan agotado otras alternativas terapéuticas, y cuando la esperanza de vida estimada al año sea inferior a la que se prevea con el trasplante. La lista de enfermedades susceptibles de trasplante hepático es muy extensa, y engloba desde las enfermedades crónicas biliares y no biliares, a la insuficiencia hepática aguda grave y el carcinoma hepatocelular (CHC) (tabla 1). La supervivencia media de los pacientes se sitúa en torno al 90% al año del trasplante y al 60% a los 10 años<sup>1</sup>. Debido a la mejora de la técnica del trasplante y al mejor conocimiento del tratamiento de las recidivas de la enfermedades de base cada vez el porcentaje de pacientes que alcanzan supervivencias elevadas es mayor. Se conocen bien las causas de mortalidad y disfunción del injerto en estadios a corto y medio plazo. A largo plazo las principales causas de mortalidad se han relacionado con recidiva de la enfermedad de base, la aparición de eventos cardiovasculares y el desarrollo de tumores de novo. Sin embargo hay pocos datos a cerca de la situación clínica de estos pacientes trasplantados que han alcanzado supervivencias elevadas (mayores de 10 años).

Los factores de riesgo cardiovascular ocasionan eventos que constituyen un problema de salud pública importante. De hecho, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son globalmente la primera causa de muerte en España<sup>2</sup>. Para las mujeres es la primera causa de muerte, mientras que para los hombres se sitúa en segundo lugar, después de los tumores. Por grupos específicos de edad, la mortalidad por causa cardiovascular experimenta un crecimiento exponencial y se sitúa como la segunda causa de muerte (detrás de los tumores) de personas de mediana edad y como la más frecuente a partir de los 75 años.

Las dos grandes entidades que causan un mayor número de muertes de etiología cardiovascular son la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Ambas constituyen el 57,9% de la mortalidad cardiovascular total, el 30,7% por enfermedad coronaria (38,2 % en hombres y 24,3% en mujeres) y el 27,2% por ictus (25% en hombres y 29,2% en mujeres). La tercera enfermedad cardiovascular que más muertes produce en nuestro país es la insuficiencia cardíaca, suponiendo un 15,6% de la mortalidad cardiovascular total (el 11,8% hombres y el 18,9% mujeres)<sup>3</sup>.

Los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares son el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus y la dislipemia. Es conocido que la confluencia de varios factores multiplica el riesgo de enfermedad cardiovascular. En España la prevalencia de individuos que presentan dos factores de riesgo es del 31% en atención primaria, y en torno al 6% presenta tres. Según la Encuesta Nacional de Salud de España del año 2006, el 29,5% de la población se declara fumadora<sup>3</sup>. La HTA es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en nuestro país, con una prevalencia superior al 40% en pacientes mayores de 35 años<sup>3</sup>. La prevalencia de la diabetes en España, ajustada para la edad, está próxima al 10% (el 90% de los casos son de tipo 2) y oscila entre el 6,1 y el 13,3%;

la prevalencia es un 27-42% más alta en hombres que en mujeres<sup>4</sup>. Se estima que en España un 20% de los adultos de la población general tiene hipercolesterolemia, aunque las cifras pueden variar dependiendo de los criterios utilizados<sup>5</sup>. La prevalencia de obesidad ha experimentado un importante incremento, probablemente como resultado de la pérdida de hábitos que tradicionalmente nos han protegido. Actualmente, la cifra de personas obesas en nuestro país se sitúa en torno al 15%. Además, un 39% de los adultos tienen sobrepeso<sup>6</sup>. Por último, aproximadamente el 11% de la población adulta española sufre algún grado de insuficiencia renal crónica<sup>7</sup>.

La principal diferencia entre los pacientes trasplantados que han alcanzado una supervivencia elevada y la población general es la necesidad de ser sometidos a un tratamiento inmunosupresor de por vida con el objetivo de prevenir el rechazo del injerto. La lista de fármacos inmunosupresores ha ido aumentando con el tiempo, por lo que hoy en día el rechazo no supone un problema, a diferencia del listado de efectos adversos asociados con estos fármacos, que ha ido en aumento, e incluye toxicidad general (hirsutismo, gingivitis, diarrea, osteoporosis, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, HTA, DM, dislipemia, etc.) y toxicidad por inmunosupresión (infecciones, tumores de novo) (tabla 2). El desarrollo de fármacos inmunosupresores con perfiles de toxicidad diferentes permite individualizar la inmunosupresión para reducir los efectos adversos sin mermar la eficacia antirrechazo<sup>8</sup>. Por ello, las complicaciones que sufren los pacientes trasplantados a largo plazo están claramente relacionadas con la inmunosupresión, no siendo así siempre en las que pueden sufrir a corto plazo (fallo primario del injerto, trombosis de la arteria hepática, etc.).

Como se ha comentado anteriormente, las complicaciones pueden ocurrir tanto en el postoperatorio precoz como a largo plazo (tabla 3)<sup>9</sup>. Las principales complicaciones en la fase inicial son aquellas relacionadas con la función del injerto (rechazo, disfunción)<sup>10</sup>, con la técnica quirúrgica (trombosis/estenosis arteria hepática, vena porta o venas suprahepáticas), estenosis o fuga biliar, etc.), con el estado inmune deprimido (infecciones)<sup>11</sup> o con la situación general del paciente (complicaciones pulmonares, renales o neurológicas). Las complicaciones a largo plazo son, en general, consecuencia de la inmunosupresión mantenida, e incluyen diabetes mellitus, HTA, tumores de novo (segunda causa de mortalidad tardía) y toxicidad de diversos órganos, sobre todo nefrotoxicidad<sup>12</sup>. Otra de las complicaciones más frecuentes es la recurrencia de la enfermedad primaria (primera causa de mortalidad tardía), sobre todo de la hepatitis C (VHC), con posibilidad de progresar a fallo del injerto y necesidad de retrasplante<sup>13,14</sup>.

La toxicidad directa de los medicamentos inmunosupresores, no relacionada con el efecto inmunosupresor puede ocasionar enfermedad cardiovascular, que es la tercera causa de mortalidad tardía. Antes del TH, los factores de riesgo cardiovascular son poco prevalentes. Después del trasplante, su prevalencia aumenta de manera muy importante debido a la administración crónica de esteroides y de inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimus, que origina HTA, insuficiencia renal crónica, dislipemia y DM *de novo*. Así, al año del trasplante la prevalencia de estos factores de riesgo cardiovascular es significativamente mayor que en la población general de similares edad y sexo (tabla 4).

Los inhibidores de la calcineurina alteran la función del endotelio vascular, e incrementan la síntesis de sustancias vasoconstrictoras (endotelina, tromboxano A2), y disminuyen la síntesis de sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina). La consecuencia final es la producción de **hipertensión arterial**, que es más prevalente durante los primeros meses postrasplante, soliendo disminuir con el tiempo, posiblemente por la reducción de las dosis de inmunosupresores. Ello ocurre especialmente cuando se utiliza ciclosporina<sup>15</sup>. También contribuyen a la hipertensión arterial los esteroides y la historia familiar.

La administración crónica de ciclosporina y tacrolimus origina también nefroangioesclerosis, lesión tubular y fibrosis intersticial, lo que causa insuficiencia renal crónica. Esta nefrotoxicidad crónica se correlaciona con la dosis y el tiempo de exposición al inmunosupresor, pero existe un componente idiosincrásico, de probable base genética. El 40-50% de los pacientes tienen **insuficiencia renal crónica** a partir del primer año del trasplante, precisando técnicas de sustitución renal entre el 3 y el 5% de los casos.

El **sobrepeso y la obesidad** son complicaciones frecuentes en el seguimiento a largo plazo del paciente con TH, con tasas que varían entre un 15 y 40%<sup>12</sup>. El período de máxima ganancia es el primer año, estabilizándose a partir del tercer año postrasplante. La patogenia es multifactorial (sobrepeso antes del trasplante, tratamiento inmunosupresor - sobre todo los esteroides-, recuperación del apetito, desaparición de las restricciones dietéticas que existían antes del trasplante, hábito de vida sedentario, etc. A pesar de ello, la prevalencia no parece significativamente diferente a la de la población general de similar edad y sexo; la diferencia radica que en la población trasplantada se produce de manera muy precoz, sobre todo durante los dos primeros años postrasplante, y que se desarrolla a mayor velocidad<sup>16</sup>.

La **diabetes mellitus** es muy frecuente en el período inicial tras el trasplante, probablemente en relación con el tratamiento con calcineurínicos (en mayor medida, tacrolimus que ciclosporina<sup>17</sup> y corticoides a altas dosis, y la elevada frecuencia de resistencia insulínica y diabetes en los pacientes cirróticos pretrasplante, sobre todo en la cirrosis alcohólica y en la causada por el virus C. Con el tiempo, la incidencia disminuye (25% al año y 15% a los 3 años), debido a la reducción progresiva de las dosis de corticoides e inhibidores de la calcineurina. A pesar de que no todos los estudios consiguen demostrar un incremento de las complicaciones cardiovasculares, la mayoría demuestra un incremento de la morbimortalidad, siendo las infecciones y la insuficiencia renal crónica causas frecuentes de muerte de los pacientes con DM postrasplante<sup>18</sup>.

La **dislipemia** suele ser inexistente en los pacientes cirróticos. Tras el trasplante, su aparición es relativamente precoz, aumentando durante los primeros meses, y suele permanecer estable a partir del primer año. La etiopatogenia es multifactorial (factores dietéticos, obesidad, inhibidores de la calcineurina -en mayor medida la ciclosporina<sup>19</sup> - y esteroides, diabetes mellitus y disfunción renal), siendo el factor más importante, la administración de fármacos inmunosupresores. Si bien la hiperlipidemia, y en particular la

hipercolesterolemia, es un factor de riesgo cardiovascular plenamente establecido en la población general, no parece asociarse con una reducción en la supervivencia tardía o con un aumento en la prevalencia de complicaciones cardiovasculares<sup>20</sup>. Es probable que el impacto de la hiperlipidemia y demás factores de riesgo cardiovascular se hagan evidentes con seguimientos más prolongados.

Teniendo en cuenta la gran importancia que desempeña la HTA en la población general, y su elevada prevalencia en la población trasplantada, nos propusimos analizar con mayor detalle el impacto potencial de esta complicación en el pronóstico de los pacientes trasplantados hepáticos con supervivencia superior a diez años. Elegimos esta cohorte de pacientes para poder estudiar más específicamente el efecto de la HTA post-trasplante en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares así como en la mortalidad a largo plazo. El **objetivo principal** de este trabajo es pues analizar el efecto de la HTA posttrasplante sobre la supervivencia a largo plazo de una cohorte de pacientes trasplantados con más de 10 años de seguimiento desde el trasplante. Los objetivos secundarios son:

- Determinar la prevalencia global e incidencia al primer, quinto y décimo años de los distintos factores de riesgo cardiovascular, incluido la diabetes mellitus, la HTA, la obesidad y la dislipemia en dicha población.
- Determinar la prevalencia e incidencia (al primer, quinto y décimo años) de enfermedad cardiovascular en dicha población
- Determinar si el porcentaje de pacientes con HTA varía a lo largo del tiempo en la población trasplantada
- Estudio de factores de riesgo de desarrollo de HTA
- Análisis del impacto de la HTA sobre el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de todos los pacientes sometidos a TH en el Hospital Universitario la Fe, desde 2001 hasta 2007, con una supervivencia mínima de 10 años. De 323 TH realizados durante este periodo, 161 (50%) presentaban una supervivencia de al menos 10 años. De ellos, se han podido analizar 152 pacientes (94.5%) ya que las historias clínicas de los pacientes restantes no estaban disponibles (extravío, especial custodia, etc.)

Se revisaron los datos clínicos y analíticos de dichos pacientes incluidas las variables del pretrasplante del posttrasplante hasta la última fecha de control en Consultas externas de Medicina Digestiva o en su defecto hasta la fecha de su fallecimiento.

### Se **recogieron**:

- Datos demográficos del paciente (edad y sexo)
- Datos del pretrasplante: indicación de trasplante, tabaquismo, índice de masa corporal -IMC-, prevalencia de HTA, diabetes, sobrepeso y obesidad, dislipemia, insuficiencia renal crónica, puntuación Child-Pugh y MELD y necesidad de re-TH.
- Datos del donante: edad, sexo, causas de muerte, IMC, sobrepeso, obesidad y % de esteatosis del injerto.
- Datos del posttrasplante:  
Función inicial del injerto, tipo de inmunosupresión y existencia de rechazo  
Evolución al primer, quinto y décimo año post-TH: existencia de tabaquismo y/o alcohol, IMC, sobrepeso y obesidad, HTA, diabetes, dislipemia, insuficiencia renal crónica y enfermedad cardiovascular.  
Supervivencia de la población a estudio y causas de muerte en caso de fallecimiento posterior a los 10 años de seguimiento.

En general la **inmunosupresión** inicial consistió en triple terapia con un calcineurínico (ciclosporina normalmente), azatioprina y prednisona con reducción paulatina posterior y retirada de azatioprina y esteroides en función de la evolución del injerto. En caso de aparición de alguna complicación secundaria al inmunosupresor, fundamentalmente insuficiencia renal, se reduce su dosis e incluso retira y se añade un segundo fármaco inmunosupresor no nefrotóxico.

Los pacientes que desarrollaron rechazo agudo moderado-grave fueron tratados con bolos de esteroides (1 gramo de metilprednisolona al día durante 3 días consecutivos). En los pacientes trasplantados por virus B se administró profilaxis con gammaglobulina anti-hepatitis B 10.000 UI intravenosa en el momento de la hepatectomía, seguidas de 10.000 UI/día durante los 6 primeros días, 10.000 UI/semana la

segunda, tercera y cuarta semanas y posteriormente 10.000 UI/mes. Esta pauta se ha ido modificando en el tiempo con la introducción de lamivudina en 1998. En los pacientes con serología CMV negativo que recibieron donante positivo se administró profilaxis con ganciclovir intravenoso durante 7 días y luego ganciclovir oral durante 3 meses. La recidiva histológica por VHC se trata con interferón y ribavirina desde hace aproximadamente 13 años<sup>21</sup>.

La definición de la prevalencia de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular fue la siguiente:

- (1) DM post-trasplante: cuando la glucemia basal es mayor de 126 mg/dl o mayor de 200 en cualquier momento del día, en al menos 3 tomas consecutivas.
- (2) HTA post-TH cuando la tensión arterial es mayor de 140/90 mmHg, en al menos 3 tomas consecutivas.
- (3) Dislipemia: cuando existe en al menos 3 controles analíticos consecutivos cifras elevadas persistentes (colesterol total mayor de 250 mg/dl y/o triglicéridos mayor de 150 mg/dl, según punto de corte del laboratorio de nuestro centro).
- (4) Insuficiencia renal crónica: cuando las cifras de creatinina son mayor o igual a 1.5 mg/dl en al menos 3 controles analíticos consecutivos.
- (5) Sobrepeso y obesidad: si el índice de masa corporal es mayor o igual a 25 o 30 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente.
- (6) Evento cardiovascular: como la aparición de cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular, otras cardiopatías (fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, etc) o enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio).

Se ha recogido la información sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular en el pre y posttrasplante (al primer, quinto y décimo años), así como de los episodios de enfermedad cardiovascular en el posttrasplante. Se han analizado los factores de riesgo de desarrollo de HTA. Se ha evaluado el efecto de la HTA sobre el desarrollo de enfermedad cardiovascular y sobre la supervivencia del paciente.

Para realizar el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS 17. Las variables cualitativas se han expresado como frecuencias, y las variables cuantitativas con su mediana y rango. Las variables categóricas se han comparado mediante el test de chi-cuadrado y las variables continuas mediante el test U de Mann-Whitney. El análisis de la supervivencia se ha realizado mediante las curvas de Kaplan Meier, y se comparan mediante el log-rank. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de  $p \leq 0.05$ .

# RESULTADOS

## 1-DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

### **Características basales, demográficas e indicación de trasplante hepático** (tabla 5)

Desde 1991 hasta diciembre de 1997 se realizaron 323 trasplantes hepáticos en nuestro centro. De estos, 161 (50%) han presentado una supervivencia de al menos diez años, pudiéndose incluir 152 pacientes (94,5%). La mediana de edad del trasplante fue 49,5 años, siendo el 66,5% hombres. Se han retransplantado 6 pacientes.

La indicación más frecuente de TH fue la cirrosis viral (46%), sobretodo por virus C (82,5%), seguida de la etiología alcohólica (24%). El 35% de los casos habían consumido alcohol en exceso previo al TH y el 14% presentaron un tumor hepático, siendo el carcinoma hepatocelular la causa más frecuente (90,5%).

Respecto a los sistemas de puntuación pronóstica, 80 (53,5%) presentaron un Child B, seguido de Child C en el 27,5% de los casos. La mediana de puntuación Pugh y MELD fue de 8 y 14, respectivamente.

### **Características del donante** (tabla 6)

La mediana de edad del donante fue de 27,5 años, siendo el 68,5% hombres. La causa de muerte más frecuente fue el traumatismo craneoencefálico (55,5%). Alrededor de un tercio de los pacientes tenían sobrepeso, y menos del 5% obesidad.

### **Función inicial del injerto, inmunosupresión y rechazo** (tabla 7)

La mayoría de los pacientes presentaron una buena función inicial del injerto (94,5%).

Respecto a la inmunosupresión, inicialmente se administró la clásica triple terapia con ciclosporina (97,5%), azatioprina (98%) y corticoides (100%) en casi todos los casos. Se sustituyó ciclosporina por tacrolimus en 15 ocasiones (10%), la mayoría por problemas estéticos (principalmente gingivales), tras una mediana de 6,5 años. En un tercio de los pacientes (N=50) se introdujo a lo largo del seguimiento (mediana = 7,5 años) micofenolato, fundamentalmente por insuficiencia renal crónica (88%) o neurotoxicidad (5%). En una única ocasión se introdujo rapamicina, nuevamente por nefrotoxicidad. Se pudo retirar por protocolo los corticoides y la azatioprina en un 94,5% y 96,5% de las ocasiones respectivamente; en cambio, a 9 pacientes (10%) se retiró el segundo por citopenias. En 22 (14,5%) pacientes se tuvo que prescindir de la utilización de ciclosporina, fundamentalmente por nefrotoxicidad. Por último, en 39 pacientes (27%) se reintrodujo la terapia esteroidea, tras una mediana de 5,5 años, principalmente por deterioro tras la retirada (61%), seguida de hepatitis autoinmune de novo (14%).

Se detectó rechazo agudo en el primer mes en un tercio de los pacientes (N=49) y tardío en el 14% de los casos. Cinco pacientes desarrollaron un rechazo crónico.

### **Causas de muerte**

En la figura 1 se detallan las causas de muerte de la población de estudio. Fallecieron 17 (11%) pacientes, 6 (35,3%) por recidiva del virus C, 2 (11,8%) por eventos cardiovasculares, 2 (11,8%) por tumores *de novo* y 2 (11,8%) por infecciones.

## **2- DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

### **Estudio de los factores de riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares en el pre y posttrasplante (al primer, quinto y décimo año)**

En el pretrasplante, el 25,5% de los pacientes eran fumadores (N=38). Posterior al mismo, sólo en 12 (11%) ocasiones está reflejado en la historia clínica. Asimismo en 10 (10,5%) casos se refleja el consumo ocasional de alcohol, y sólo en 2 (2%) moderado.

En la tabla 8 se detallan los datos del pretrasplante, referentes a IMC, sobrepeso, obesidad, HTA, diabetes, dislipemia, hiperuricemia e insuficiencia renal crónica. Previo al trasplante, un 8% de los pacientes presentaban criterios de obesidad en base a su definición por  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , menos del 5% eran hipertensos, el 13% presentaban diabetes, el 10% dislipemia y entorno al 5% presentaban insuficiencia renal crónica.

Al año del TH, la diabetes no llegaba a duplicarse, la obesidad era tres veces mayor, la dislipemia casi se quintuplicaba, la insuficiencia renal crónica aumentó 6 veces, la hiperuricemia 9 veces y la HTA 15 veces.

A los cinco y diez años post-TH esas cifras ya no seguían aumentando con la misma intensidad sino que se mantenían relativamente estables aunque con ligera tendencia al alza para todos los factores excepto para la hiperuricemia que siguió aumentando alcanzando el 12,5% a los 10 años, y la dislipemia que en cambio se redujo en porcentaje progresivamente a los 5 y 10 años, siendo al final del período estudiado del 38.5%.

En la tabla 9 se detalla la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares. En el primer año se producen 4 eventos (2,5%), en el quinto 6 (3,5%) y en el décimo 21 (14%).

### **Estudio de la asociación entre el desarrollo de HTA al primer y quinto año respecto al décimo año**

Un total de 126 (83%) pacientes tuvieron HTA en algún momento del seguimiento. En la figura 2 se muestra la prevalencia de HTA antes del trasplante y posterior al mismo, en el primer, quinto y décimo año. Menos del 5% (N=7) de los pacientes eran hipertensos antes de la cirugía; en cambio, la incidencia aumenta rápidamente tras el mismo, presentando al año una prevalencia del 67% (N=102). Posteriormente la incidencia aumenta, pero en menor medida (N=103 y 109 al quinto y décimo año, respectivamente).

La mayoría de pacientes hipertensos al primer año (85%) y quinto año (95%) continúan siéndolo al décimo año (tabla 10). De los pacientes que no son hipertensos al primer año, la mitad lo son al décimo año y los que no lo son a los 5 años, lo serán al décimo año en más de un 75% de las ocasiones. Quince pacientes (15%) que son hipertensos al primer año, no lo son al décimo año; de igual modo ocurre con 5 pacientes (5%) hipertensos al quinto año ( $p=0,000$ ).

### **3- IMPACTO DE LA HTA SOBRE LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE (FIGURAS SUPERVIVENCIA) (figuras 3-6)**

La media de supervivencia de los pacientes con “HTA en cualquier momento posttrasplante” fue de 17,5 años (intervalo de confianza –IC- del 95%: 17-18) frente a 17,5 años en los no hipertensos (IC 95%: 17-18). ( $p=0,163$ )

La media de supervivencia de los pacientes que presentaban HTA al primero, quinto y décimo año del trasplante fue de 16,5 (IC 95%: 16-17,5), 17,5 (IC 95%: 17-18,5) y 18 (IC 95%: 17-18,5) años, respectivamente frente a la de los no hipertensos 18,5 años (IC 95%: 18-19), 17 (IC 95%: 16-17,5) y 17 (16-17,5) años respectivamente. Se detectó diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia del paciente entre los pacientes que presentan HTA al primer año y los que no son hipertensos ( $p=0,033$ ).

### **4- IMPACTO DE LA HTA SOBRE EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

La media de desarrollo de enfermedad cardiovascular de los pacientes con “HTA en cualquier momento del posttrasplante” fue de 15,5 años (IC 95%: 15-16,5) frente 17 años en los no hipertensos (IC 95%: 16-18). ( $p=0,152$ ). Ver figura 7.

## **5- ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE HTA EN EL POSTTRASPLANTE**

En la Tabla 11 se detalla el estudio de asociación entre “HTA en cualquier momento” y el resto de variables analizadas del pretrasplante, incluidos edad en el trasplante, sexo, virus C, carcinoma hepatocelular, puntuación Child, Pugh y MELD, tabaco, alcohol, IMC, sobrepeso, obesidad, HTA, diabetes, dislipemia, hiperuricemia e insuficiencia renal crónica. Las variables que se asocian estadísticamente con el desarrollo de HTA son la edad en el TH y el IMC previo a la cirugía.

En la Tabla 12 se detalla el estudio de asociación entre “HTA en cualquier momento” y el resto de variables analizadas del post-TH, incluidos tabaco y alcohol, tiempo desde la retirada de corticoides e IMC, sobrepeso, obesidad, HTA, diabetes, dislipemia, hiperuricemia e insuficiencia renal crónica al primer, quinto y décimo año. El IMC, la suma de pacientes obesos y con sobrepeso y la dislipemia en los tres períodos estudiados, así como el sobrepeso al primer año y la hiperuricemia al décimo, son estadísticamente significativos.

## DISCUSIÓN

El trasplante hepático es el tratamiento de elección de la enfermedad hepática terminal de cualquier etiología. Sin embargo, el paciente rara vez se cura definitivamente después de la cirugía, presentando patologías secundarias a la inmunosupresión o a la recidiva de la enfermedad primaria. Debido a su mejor conocimiento, la supervivencia de estos pacientes ha aumentado, situándose actualmente entorno al 90% al año del trasplante y al 60% a los 10 años (en nuestra serie es del 50%). Se conocen bien las causas de mortalidad y disfunción del injerto en estadios a corto y medio plazo. A largo plazo las principales causas de mortalidad se han relacionado con la recidiva de la enfermedad de base, la aparición de enfermedades cardiovasculares y el desarrollo de tumores de novo. Sin embargo hay pocos datos a cerca de la situación clínica de estos pacientes trasplantados que han alcanzado supervivencias elevadas (mayores de 10 años).

Los factores de riesgo cardiovascular ocasionan eventos que constituyen globalmente la primera causa de muerte en España. Debido a su gran trascendencia, se ha generado un gran interés por este tema en la población general. Por otra parte, los pacientes con trasplante hepático requieren una terapia inmunosupresora de mantenimiento para evitar el rechazo, que produce toxicidad relacionada directamente con dichos factores. Asimismo la HTA es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente, por lo que decidimos realizar un estudio específico de dicho factor. Con ello, nuestro **objetivo** es el estudio a largo plazo del efecto de la HTA sobre la supervivencia en una población de trasplantados hepáticos con un seguimiento mínimo de diez años. Los objetivos específicos son el estudio de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular en dicha población, la valoración de la variación de la prevalencia de HTA a lo largo del tiempo, el estudio de factores de riesgo de desarrollo de HTA y por último, la valoración del impacto de la HTA sobre el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

Las principales conclusiones de nuestro estudio se resumen en: (1) los factores de riesgo cardiovascular son muy frecuentes en la población de trasplantados hepáticos con un seguimiento mínimo de diez años desde el trasplante; (2) la HTA es el factor de riesgo más prevalente; (3) se aprecia un aumento de la incidencia de la HTA con el tiempo de 67% a 72,5% entre el primer y décimo año, (4) si bien no alcanza la significación estadística (a excepción de la existencia de HTA al primer año), la HTA parece asociarse a una mayor mortalidad posttrasplante y a una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular; (5) los factores de riesgo asociados con el desarrollo de HTA en la población trasplantada hepática con un seguimiento mínimo de diez años son la edad, el sobrepeso y la obesidad y la dislipemia.

Se trata de un estudio con el mayor número de pacientes trasplantados hepáticos con un seguimiento mínimo de diez años. Si bien, probablemente la población sea distinta a la que trasplantamos actualmente, debido a que son pacientes con una enfermedad menos evolucionada en el momento del trasplante, con

inmunosupresión basada fundamentalmente con ciclosporina (frente a la era actual donde se utiliza mayoritariamente tacrolimus), y con una población de donantes claramente más joven.

Si comparamos los factores de riesgo cardiovascular de nuestro estudio con las cifras de la población general, nuestros pacientes son mucho más hipertensos (entorno al 40% en la población general vs alrededor del 70% en nuestra muestra), tienen casi tres veces más insuficiencia renal crónica (11% vs 30%), más del doble de diabetes (10% vs 25%) y casi el de dislipemia (20% vs 40%) y obesidad (15% vs 30%)<sup>2-7</sup>. Los resultados de otros estudios publicados de trasplantes hepáticos se detallan en la tabla 13, siendo notable la diferencia de porcentajes para cada factor de riesgo<sup>22-28</sup>

Es notable la diferencia de porcentajes entre la población general y los pacientes de nuestro estudio para cada factor de riesgo cardiovascular. En cambio, son pocos los eventos cardiovasculares que se han producido en nuestra cohorte. Como se detalla en la tabla 9, al primer año se han producido 4 eventos, 6 al quinto año y 21 al décimo año (2,5%, 3,5% y 14% respectivamente).

Por otra parte, las causas de muerte de nuestra población no están directamente relacionadas con la HTA. No obstante, la incidencia de enfermedades cardiovasculares aumenta en el tiempo y si bien no alcanza significación estadística, sí que se observa una tendencia a mayor número de eventos cardiovasculares en el grupo de pacientes con HTA.

Las limitaciones de nuestro estudio son: (1) Debido a la exclusiva recogida de información mediante la revisión de historias pueden haber datos presentes y no reflejados en la historia clínica como la existencia de tabaquismo, etc; (2) existencia de posibles factores de confusión que dificultan la interpretación de los resultados, por ejemplo la presencia de ascitis en el cálculo del IMC pretrasplante hepático.

## CONCLUSIÓN

La HTA es un factor de riesgo cardiovascular muy prevalente en la población de trasplantados hepáticos con una supervivencia superior a diez años con un impacto negativo sobre las enfermedades cardiovasculares y la supervivencia global del paciente.

La obesidad y la dislipemia constituyen factores relacionados con el desarrollo de HTA.

Un adecuado control de estos factores (obesidad y dislipemia) es fundamental además de un tratamiento médico antihipertensivo para mejorar los resultados de supervivencia y de desarrollo de enfermedades cardiovasculares a largo plazo en esta población.

## TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1:** Indicación de trasplante hepático

|   |
|---|
| <p><b>1- Cirrosis hepatocelular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Viral (virus de la hepatitis B y C)</li> <li>- Alcohólica</li> <li>- Autoinmune</li> <li>- Criptogénica</li> </ul>   |
| <p><b>2- Enfermedades colestásicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirrosis biliar primaria</li> <li>- Colangitis esclerosante primaria</li> <li>- Cirrosis biliar secundaria</li> <li>- Atresia biliar</li> </ul>   |
| <p><b>3- Enfermedades malignas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma hepatocelular</li> <li>- Metástasis de tumores neuroendocrinos</li> </ul>   |
| <p><b>4- Hepatitis fulminante</b></p>   |
| <p><b>5- Enfermedades metabólicas y vasculares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemocromatosis</li> <li>- Enfermedad de Wilson</li> <li>- Déficit de alfa-1-antitripsina</li> <li>- Esteatohepatitis no alcohólica</li> <li>- Polineuropatía familiar amiloidótica</li> <li>- Enfermedades de depósito de glucógeno</li> <li>- Tirosinemia</li> <li>- Enfermedad poliquística</li> <li>- Síndrome de Budd-Chiari</li> <li>- Enfermedad veno-oclusiva</li> </ul> |
| <p><b>6- Retrasplante hepático</b></p>  |

**Tabla 2:** Efectos adversos de los diferentes inmunosupresores

|                | GsA | Tac  | Sir | MMF | Aza | CS    |
|----------------|-----|------|-----|-----|-----|-------|
| Nefrotoxicidad | ++  | ++   | No  | No  | No  | No    |
| HTA            | ++  | +/++ | No  | No  | No  | +++   |
| Dislipidemia   | ++  | +    | +++ | No  | No  | +/+++ |
| DMPT           | +   | ++   | No  | No  | No  | +/+++ |
| Neurotoxicidad | +   | +    | No  | No  | No  | No    |

Aza: azatiopirina; CS: corticoides; CsA: ciclosporina; DMPT: diabetes melitus postrasplante; HTA: hipertensión arterial; MMF: micofenolato mofetil; Sir: sirolimus; Tac: tacrolimus

**Tabla 3:** Complicaciones tras el trasplante hepático

|  |
|--|
| <p><b>Postoperatorio precoz</b></p> <p><i>Médicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Complicaciones hemodinámicas</li><li>- Complicaciones respiratorias</li><li>- Disfunción renal</li><li>- Complicaciones neurológicas</li></ul> <p><i>Técnicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hemorragia</li><li>- Complicaciones vasculares</li><li>- Complicaciones biliares</li></ul> <p><i>Disfunción del injerto</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Fallo/disfunción primario del injerto</li><li>- Rechazo celular</li><li>- Recurrencia hepatitis viral</li></ul> <p><i>Infecciones</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bacterianas</li><li>- Virales</li><li>- Fúngicas</li></ul> |
| <p><b>A largo plazo</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Rechazo crónico</li><li>- Insuficiencia renal crónica</li><li>- Hipertensión arterial</li><li>- Diabetes mellitus</li><li>- Dislipidemia</li><li>- Obesidad</li><li>- Enfermedad ósea</li><li>- Complicaciones neurológicas</li><li>- Tumores <i>de novo</i></li><li>- Recurrencia de enfermedades primarias (hepatitis C, hepatitis B, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, etc.)</li></ul>  |

**Tabla 4:** Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular al año del trasplante hepático

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| Hipertensión arterial | 50-60% |
| Insuficiencia renal   | 40-50% |
| Dislipemia            | 13-25% |
| Diabetes mellitus     | 7-15%  |
| Sobrepeso             | 30-40% |

**Tabla 5:** Características basales de la población de pacientes trasplantados hepáticos con supervivencia mayor a diez años

|   |              |
|---|--------------|
| <u>Número de TH 1991-1997</u>                   | 323          |
| <u>Número de TH con supervivencia ≥ 10 años</u> | 161 (50%)    |
| <u>Número de casos analizados</u>               | 152 (94.5%)  |
| <u>Número de re-TH</u>                          | 6 (4%)       |
| <u>Edad (años)</u>                              | 49.5 (14-65) |
| <u>Sexo (hombres)</u>                           | 101 (66.5%)  |
| <u>Indicación de TH</u>                         |              |
| - Cirrosis viral                                | 70 (46%)     |
| - Cirrosis alcohólica                           | 37 (24%)     |
| - Cirrosis mixtas                               | 15 (10%)     |
| - CBP   | 12 (8%)      |
| - Cirrosis criptogenética                       | 6 (4%)       |
| - Cirrosis autoinmune                           | 6 (4%)       |
| - Hepatitis fulminante                          | 1 (0,5%)     |
| - Tumores de vía biliar                         | 1 (0,5%)     |
| - Metástasis hepáticas                          | 1 (0,5%)     |
| - Poliquistosis hepáticas                       | 1 (0,5%)     |
| - Fibrosis quística                             | 1 (0,5%)     |
| - Déficit de a-1 antitripsina                   | 1 (0,5%)     |
| <u>Virus</u>                                    | 85 (56%)     |
| - VHC   | 70 (82,5%)   |
| - VHB   | 13 (15,5%)   |
| - VHB + VHD                                     | 5 (6%)       |
| <u>Alcohol pre-TH</u>                           | 53 (35%)     |
| <u>Tumores hepáticos</u>                        | 21 (14%)     |
| -CHC  | 19 (90,5%)   |
| - Metástasis                                    | 1 (4,5%)     |
| - Colangiocarcinoma                             | 1 (4,5%)     |
| <u>Puntuación Child</u>                         |              |
| - No procede                                    | 4 (2,5%)     |
| - A   | 25 (16,5%)   |
| - B   | 80 (53,5%)   |
| - C   | 41 (27,5%)   |
| <u>Puntuación Pugh</u>                          | 8 (5-12)     |
| <u>Puntuación MELD</u>                          | 14 (6-36)    |

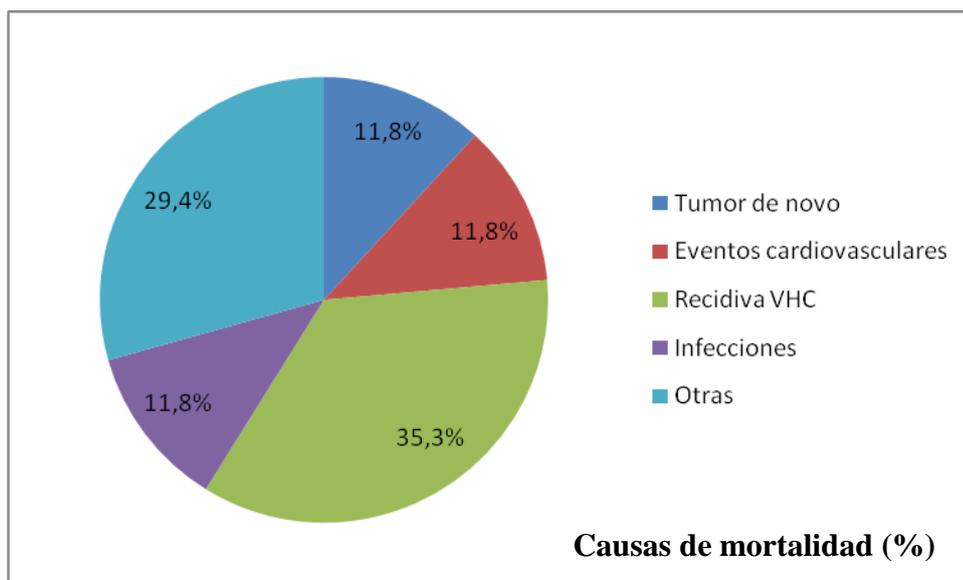
**Tabla 6:** Características del donante

|                         |              |
|-------------------------|--------------|
| <u>Edad</u>             | 27.5 (8-70)  |
| <u>Sexo (% hombres)</u> | 104 (68,55%) |
| <u>Causa de muerte</u>  |              |
| - TCE                   | 84 (55%)     |
| - ACV                   | 53 (35%)     |
| - Anoxia                | 11 (7,5 %)   |
| - Tumor cerebral        | 4 (2,5%)     |
| <u>IMC</u>              | 24 (14-37)   |
| <u>Sobrepeso</u>        | 47 (31%)     |
| <u>Obesidad</u>         | 7 (4,5%)     |
| <u>Esteatosis</u> N=121 |              |
| - No                    | 94 (78%)     |
| - Leve                  | 23 (19%)     |
| - Moderada              | 4 (3%)       |
| - Grave                 | 0            |

**Tabla 7: Función inicial del injerto, inmunosupresión y rechazo**

|   |                |
|---|----------------|
| <u>Función inicial del injerto</u>          |                |
| - Buena                                     | 144 (94,5%)    |
| - Disfunción moderada                       | 5 (3,5%)       |
| - Fallo primario                            | 3 (2%)         |
| <u>Inmunosupresión</u>                      |                |
| - Inicial con ciclosporina                  | 148 (97,5%)    |
| - Inicial con tacrólimus                    | 4 (2,5%)       |
| - Inicial con azatioprina                   | 149 (98%)      |
| - Inicial con esteroides                    | 152 (100%)     |
| - Cambio a tacrólimus                       | 15 (10%)       |
| Tiempo desde el TH (años)                   | 6.5 (1-11,5)   |
| - Introducción micofenolato                 | 50 (33%)       |
| Tiempo desde el TH (años)                   | 7.5 (1,5-16,5) |
| - Introducción rapamicina                   | 1 (0,5%)       |
| Tiempo desde el TH (años)                   | 10             |
| - Retirada de ciclosporina                  | 22 (14,5%)     |
| Tiempo desde el TH (años)                   | 11.5 (6-16,5)  |
| - Retirada de corticoides                   | 143 (94,7%)    |
| Tiempo desde el TH (años)                   | 1.5 (0,1-12)   |
| - Retirada de azatioprina                   | 141 (96,5%)    |
| Tiempo desde el TH (años)                   | 0.5 (0,1-12,5) |
| - Reintroducción de corticoides             | 39 (27%)       |
| Tiempo desde el TH (años)                   | 5,5 (1-15)     |
| <u>Rechazo</u>                              |                |
| - Agudo (en el primer mes)                  | 49 (32%)       |
| - Agudo (tardío)                            | 21 (14%)       |
| - Crónico                                   | 5 (3,5%)       |
| - Administración OKT3                       | 5 (3,5%)       |
| - Administración bolos de metilprednisolona | 51 (33,6%)     |

**Figura 1:** Causas de mortalidad



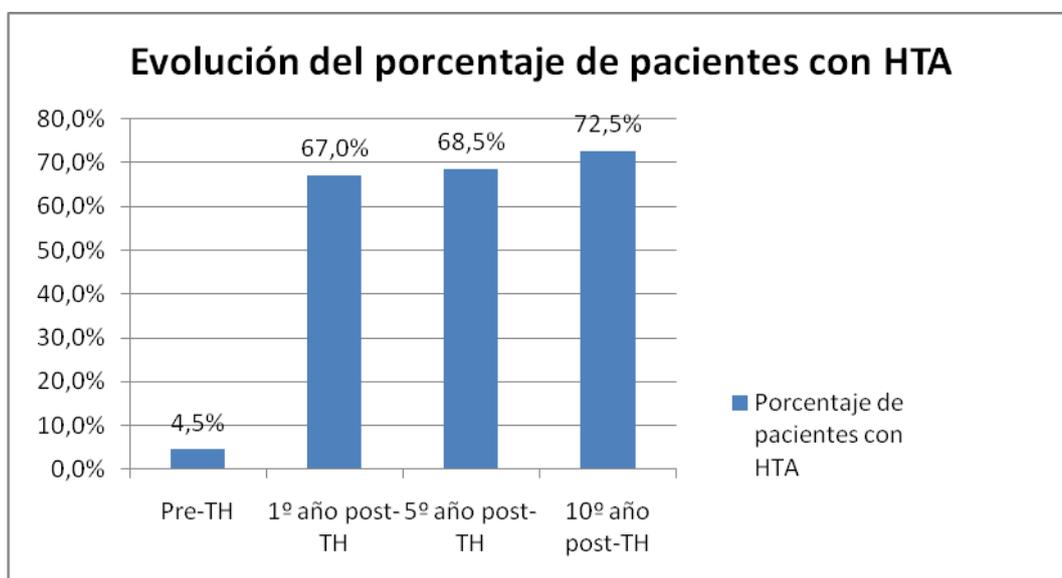
**Tabla 8:** Factores de riesgo cardiovascular pre y posttrasplante (al primer, quinto y décimo año)

|                      | Pretrasplante  | 1° año       | 5° año           | 10° año          |
|----------------------|----------------|--------------|------------------|------------------|
| IMC                  | 24,5 (17-35,5) | 27,5 (17-40) | 27,5 (17,5-40,5) | 27,5 (18,5-36,5) |
| Sobrepeso            | 51 (35,5%)     | 66 (48%)     | 60 (43,5%)       | 58 (42%)         |
| Obesidad             | 9 (8%)         | 34 (24,5%)   | 38 (27,5%)       | 43 (31%)         |
| HTA                  | 7 (4,5%)       | 102 (67%)    | 103 (68,5%)      | 109 (72,5%)      |
| DM                   | 20 (13%)       | 34 (22,5%)   | 37 (24,5%)       | 42 (28,5%)       |
| Dislipemia           | 14 (10%)       | 70 (46,5%)   | 57 (38%)         | 58 (38,5%)       |
| Hipercolesterolemia  | 6 (4,5%)       | 6 (4%)       | 4 (2,5%)         | 15 (10%)         |
| Hipertrigliceridemia | 4 (3%)         | 45 (30%)     | 32 (21,5%)       | 28 (19%)         |
| Mixta                | 4 (3%)         | 19 (13%)     | 21 (14%)         | 14 (9,5%)        |
| Hiperuricemia        | 1 (0,5%)       | 7 (4,5%)     | 15 (10%)         | 19 (12,5%)       |
| IRC                  | 8 (5,5%)       | 42 (28%)     | 45 (29,5%)       | 49 (32,5%)       |

**Tabla 9:** Prevalencia de enfermedades cardiovasculares

|                    | 1º año   | 5º año   | 10º año  |
|--------------------|----------|----------|----------|
| C. Isquémica       | 1 (0,5%) | 0        | 7 (4.5%) |
| C. Valvular        | 0        | 1 (0.5%) | 3 (2%)   |
| Otras cardiopatías | 2 (1,5%) | 4 (2,5%) | 6 (4%)   |
| ACV                | 1 (0,5%) | 1 (0,5%) | 5 (3,5%) |

**Figura 2:** Evolución de la prevalencia de HTA con el tiempo



**Tabla 10:** Estudio de asociación entre el desarrollo de HTA al primer y quinto año respecto al décimo año.

|              |    | HTA (10º año) |               | p     |
|--------------|----|---------------|---------------|-------|
|              |    | SI (N=109)    | NO (N=41)     |       |
| HTA (1º año) | SI | 85/100 (85%)  | 15/100 (15%)  | 0,000 |
|              | NO | 24/50 (48%)   | 26/50 (52%)   |       |
| HTA (5º año) | SI | 98/103 (95%)  | 5/103 (5%)    | 0,000 |
|              | NO | 11/47 (23,5%) | 36/47 (76.5%) |       |

**Tabla 11:** Estudio de asociación entre el desarrollo de HTA y factores pretrasplante hepático

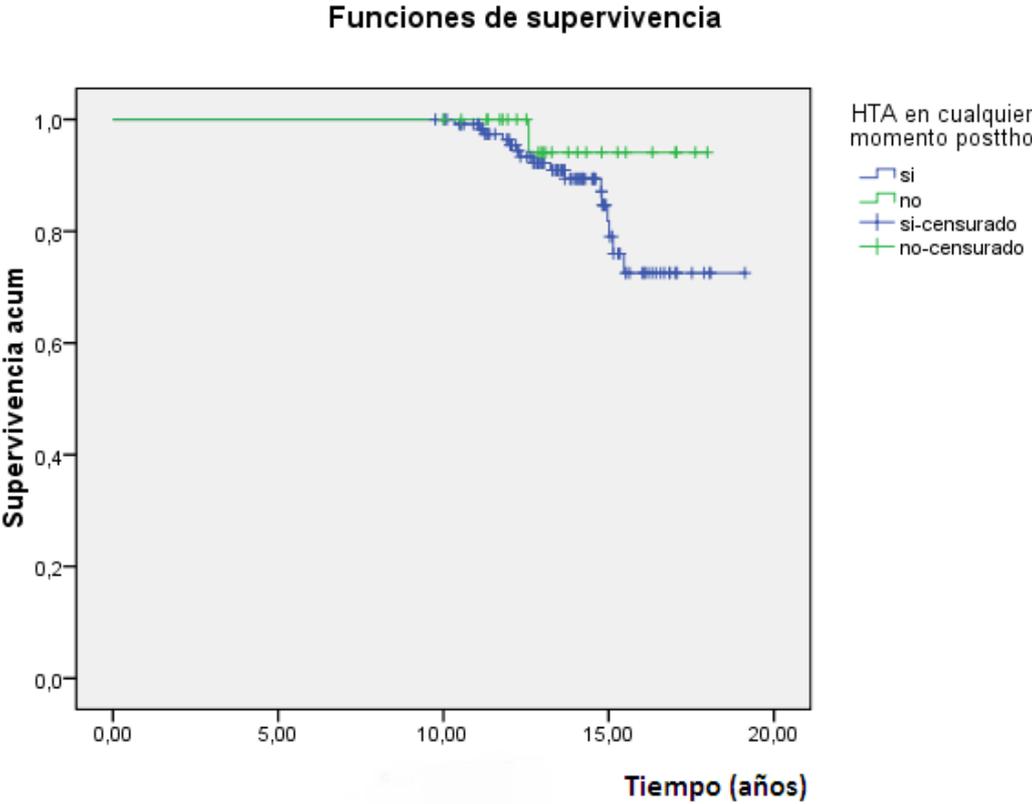
|                            |           | HTA en cualquier momento |                | p     |
|----------------------------|-----------|--------------------------|----------------|-------|
|                            |           | SI (N=126)               | NO (N=26)      |       |
| Edad en el TH (años)       |           | 50 (24-65)               | 43,5 (14-63)   | 0,034 |
| Sexo                       | Masculino | 81/101 (80%)             | 20/101 (20%)   | 0,214 |
|                            | Femenino  | 45/51 (88%)              | 6/51 (12%)     |       |
| Virus C                    | SI        | 60/70 (85,5%)            | 10/70 (14,5%)  | 0,394 |
|                            | NO        | 66/82 (80,5%)            | 16/82 (19,5%)  |       |
| CHC pre-TH                 | SI        | 17/19 (89,5%)            | 2/19 (10,5%)   | 0,416 |
|                            | NO        | 109/133 (82%)            | 24/133 (18%)   |       |
| Puntuación Child           | A         | 20/25 (80%)              | 5/20 (20%)     | 0,919 |
|                            | B         | 66/80 (82,5%)            | 14/80 (17,5%)  |       |
|                            | C         | 35/41 (85,5%)            | 6/41 (14,5%)   |       |
| Puntuación Pugh            |           | 8 (5-12)                 | 7,5 (5-11)     | 0,851 |
| Puntuación MELD            |           | 14 (6-36)                | 15,5 (6-22)    | 0,244 |
| Tabaco pre-TH              | SI        | 32/38 (84%)              | 6/38 (16%)     | 0,949 |
|                            | NO        | 51/62 (82,5%)            | 11/62 (17,5%)  |       |
| Alcohol pre-TH             | SI        | 48/53 (90,5%)            | 5/53 (9,5%)    | 0,066 |
|                            | NO        | 78/99 (79%)              | 21/99 (21%)    |       |
| IMC pre-TH                 |           | 24,8 (17,5-35,5)         | 22,5 (17-29,5) | 0,002 |
| Sobrepeso pre-TH           | SI        | 43/51 (84,5%)            | 8/51 (15,5%)   | 0,815 |
|                            | NO        | 77/93 (83%)              | 16/93 (17%)    |       |
| Obesidad pre-TH            | SI        | 9/9 (100%)               | 0/9 (0%)       | 0,178 |
|                            | NO        | 88/106(83%)              | 18/106 (17%)   |       |
| Sobrepeso+ obesidad pre-TH | SI        | 58/66 (88%)              | 8/66 (12%)     | 0,178 |
|                            | NO        | 62/78 (79,5%)            | 16/78 (20,5%)  |       |
| HTA pre-TH                 | SI        | 7/7 (100%)               | 0/7(0%)        | 0,219 |
|                            | NO        | 119/145 (82%)            | 26/145 (18%)   |       |
| DM pre-TH                  | SI        | 17/20 (85%)              | 3/20 (15%)     | 0,788 |
|                            | NO        | 109/132 (82,5%)          | 23/132 (17,5%) |       |
| DL pre-TH                  | SI        | 11/14 (78,5%)            | 3/14 (21,5%)   | 0,805 |
|                            | NO        | 100/123 (81,5%)          | 23/123 (18,5%) |       |
| Hiperuricemia pre-TH       | SI        | 5/5 (100%)               | 0/5 (0%)       | 0,223 |
|                            | NO        | 73/95 (77%)              | 22/95 (23%)    |       |
| IRC pre-TH                 | SI        | 7/8 (87,5%)              | 1/8 (12,5%)    | 0,711 |
|                            | NO        | 117/142 (82,5%)          | 25/142 (17,5%) |       |

**Tabla 12:** Estudio de asociación entre el desarrollo de HTA, factores de riesgo cardiovascular, recidiva alcohólica, uso de corticoides e insuficiencia renal en el posttrasplante hepático

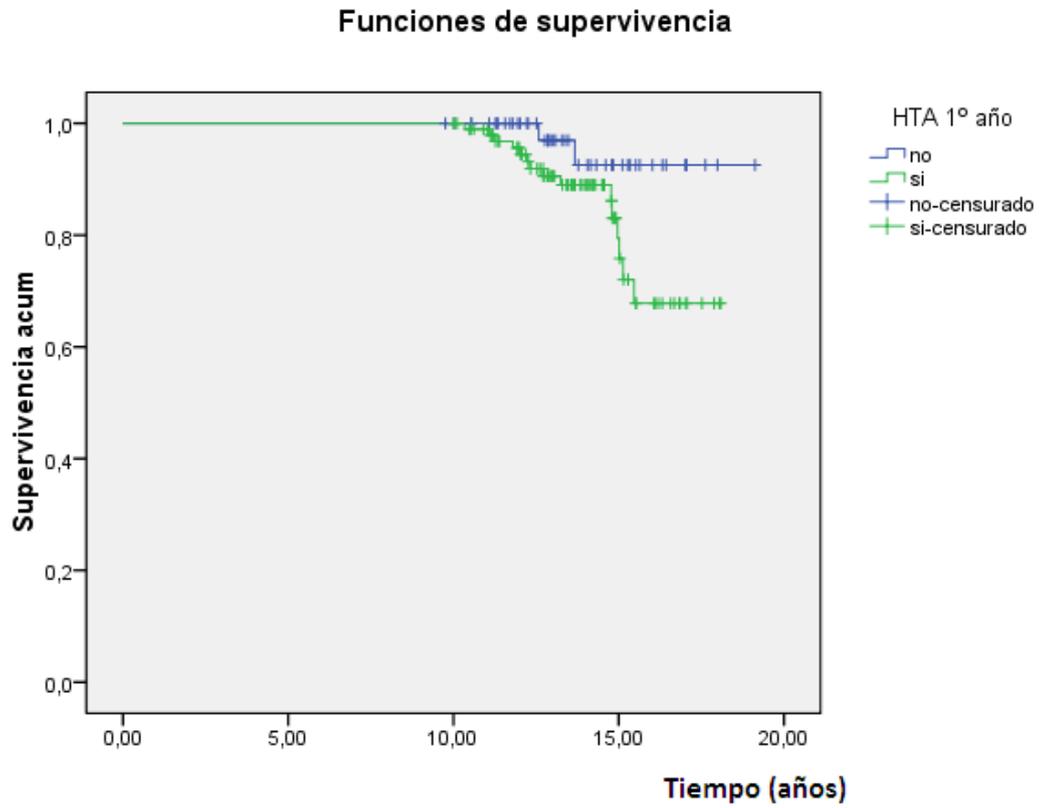
|  |    | HTA en cualquier momento |                | P     |
|--|----|--------------------------|----------------|-------|
|  |    | SI (N=126)               | NO (N=26)      |       |
| Tabaco post-TH                                 | SI | 12/12 (100%)             | 0/12 (0%)      | 0,152 |
|  | NO | 36 / 47 (76,5%)          | 11/47 (23,5%)  |       |
| Alcohol post-TH                                | SI | 12/12 (100%)             | 0/12 (0%)      | 0,062 |
|  | NO | 63/82 (77%)              | 19/82 (23%)    |       |
| Tiempo desde retirada corticoides (años) N=136 |    | 1.5 (0,14-11)            | 1.5 (0,13-12)  | 0,636 |
| IMC 1º año N=138                               |    | 28 (20-39,5)             | 23,5 (17-40)   | 0,007 |
| Sobrepeso 1º año                               | SI | 59/66 (89,5%)            | 7/66 (10,5%)   | 0,044 |
|  | NO | 55/72 (76,5%)            | 17/72 (23,5%)  |       |
| Obesidad 1º año                                | SI | 30/34 (88%)              | 4/34 (12%)     | 0,319 |
|  | NO | 84/104 (80,5%)           | 20/104 (19,5%) |       |
| Sobrepeso+ obesidad 1º año                     | SI | 89/100 (89%)             | 11/100 (11%)   | 0,001 |
|  | NO | 25/38 (66%)              | 13/38 (34%)    |       |
| DM 1º año                                      | SI | 30/34 (88%)              | 4/34 (12%)     | 0,339 |
|  | NO | 95/117 (81%)             | 22/117 (19%)   |       |
| DL 1º año                                      | SI | 66/70 (94,5%)            | 4/70 (5,5%)    | 0,000 |
|  | NO | 59/81 (73%)              | 22/81 (27%)    |       |
| Hiperuricemia 1º año                           | SI | 7/7 (100%)               | 0/7 (0%)       | 0,215 |
|  | NO | 117/137 (82%)            | 20/137 (18%)   |       |
| IRC 1º año                                     | SI | 37/42 (88%)              | 5/42 (12%)     | 0,283 |
|  | NO | 88/109 (81%)             | 21/109 (19%)   |       |
| IMC 5º año N=138                               |    | 28,5 (20-40,5)           | 24 (18-36)     | 0,004 |
| Sobrepeso 5º año                               | SI | 53/60 (88,5%)            | 7/60 (11,5%)   | 0,120 |
|  | NO | 61/78 (78%)              | 17/78 (22%)    |       |
| Obesidad 5º año                                | SI | 34/38 (89,5%)            | 4/38 (10,5%)   | 0,190 |
|  | NO | 80/100 (80%)             | 20/100 (20%)   |       |
| Sobrepeso + obesidad 5º año                    | SI | 87/98 (89%)              | 11/98 (11%)    | 0,003 |
|  | NO | 27/40 (67,5%)            | 13/40 (32,5%)  |       |
| DM 5º año                                      | SI | 34/37 (92%)              | 3/37 (8%)      | 0,091 |
|  | NO | 91/114 (80%)             | 23/114 (20%)   |       |
| DL 5º año                                      | SI | 54/57 (94,5%)            | 3/57 (5,5%)    | 0,002 |
|  | NO | 70/93 (75,5%)            | 23/93 (24,5%)  |       |

|                                  |    |                 |                |       |
|----------------------------------|----|-----------------|----------------|-------|
| Hiperuricemia 5° año             | SI | 14/15 (93,5%)   | 1/15 (6,5%)    | 0,258 |
|                                  | NO | 112/137 (82%)   | 25/137 (18%)   |       |
| IRC 5° año                       | SI | 39/45 (86,5%)   | 6/45 (13,5%)   | 0,423 |
|                                  | NO | 87/107 (81,5%)  | 20/107 (18,5%) |       |
| IMC 10° año <small>N=138</small> |    | 28 (18,5-37)    | 25(18,5-33,5)  | 0,036 |
| Sobrepeso 10° año                | SI | 52/58(89,5%)    | 6/58 (10,5%)   | 0,063 |
|                                  | NO | 62/80 (77,5%)   | 18/80 (22,5%)  |       |
| Obesidad 10° año                 | SI | 36/43 (83,5%)   | 7/43 (16,5%)   | 0,817 |
|                                  | NO | 78/85 (82%)     | 7/85 (18%)     |       |
| Sobrepeso + obesidad 10° año     | SI | 88/101 (87%)    | 13/101 (13%)   | 0,021 |
|                                  | NO | 26/37 (70,5%)   | 11/37 (29,5%)  |       |
| DM 10° año                       | SI | 39/42 (93%)     | 3/42 (7%)      | 0,057 |
|                                  | NO | 84/105 (80%)    | 21/105 (20%)   |       |
| DL 10° año                       | SI | 56/58 (96,5%)   | 2/58 (3,5%)    | 0,000 |
|                                  | NO | 69/93 (74%)     | 24/93 (26%)    |       |
| Hiperuricemia 10° año            | SI | 19/19 (100%)    | 0/19 (0%)      | 0,034 |
|                                  | NO | 107/133 (80,5%) | 26/133 (19,5%) |       |
| IRC 10° año                      | SI | 43/49 (88%)     | 6/49 (12%)     | 0,262 |
|                                  | NO | 82/102 (81%)    | 20/102 (19%)   |       |

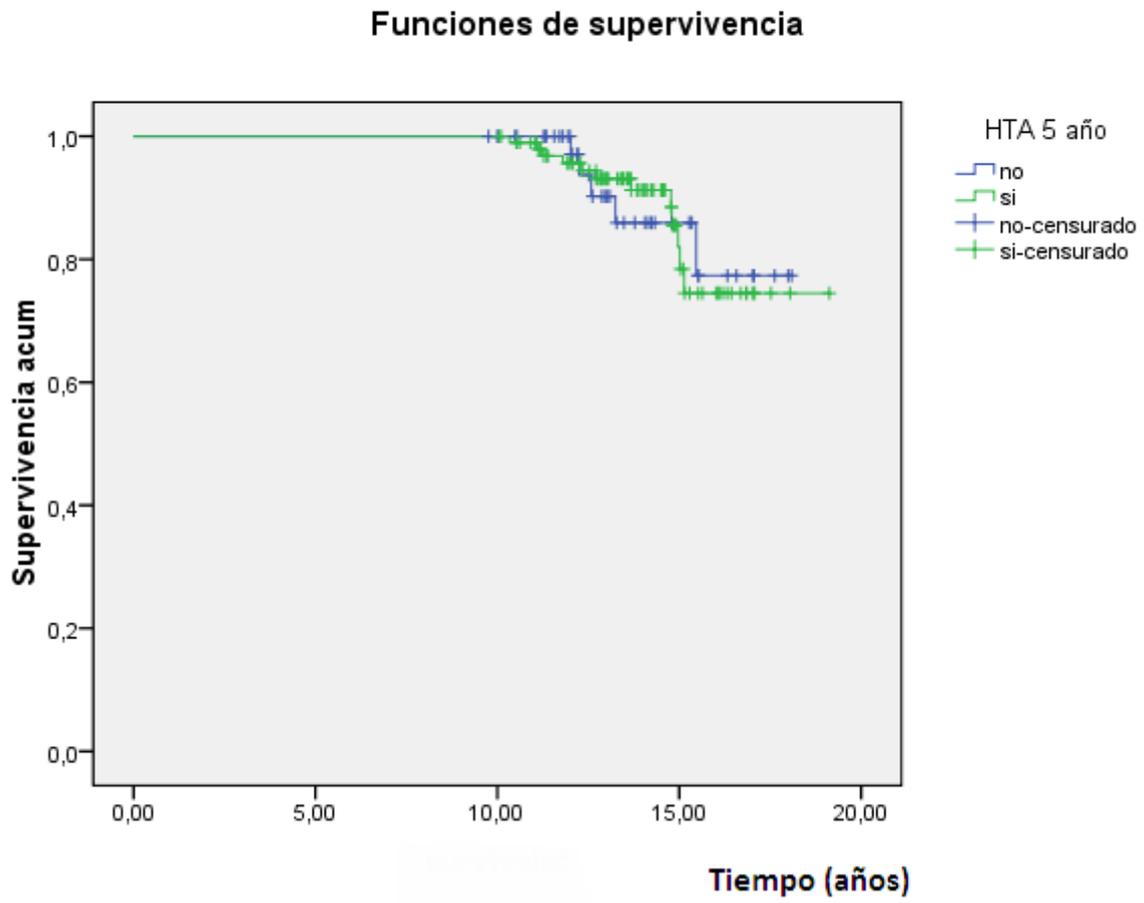
**Figura 3:** Supervivencia global de los pacientes con HTA en cualquier momento post-TH frente a los no hipertensos



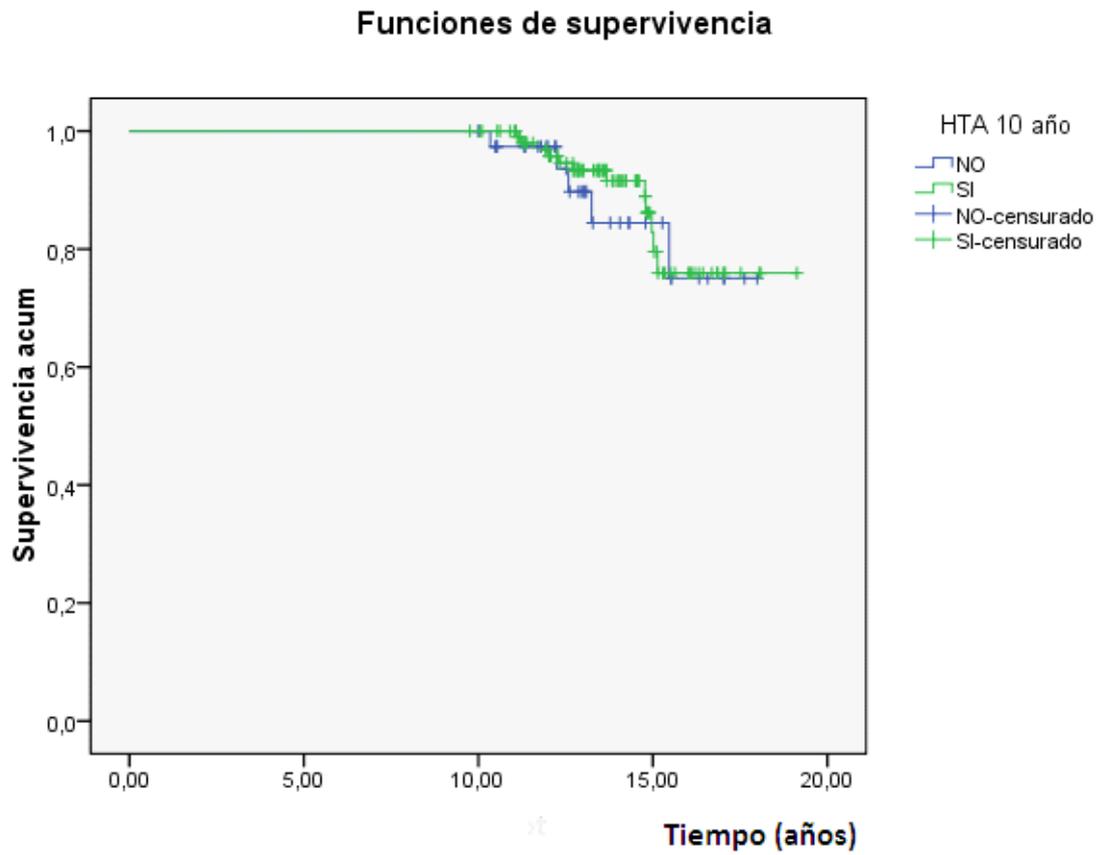
**Figura 4:** Supervivencia global de los pacientes con HTA al primer año del trasplante hepático frente a los no hipertensos



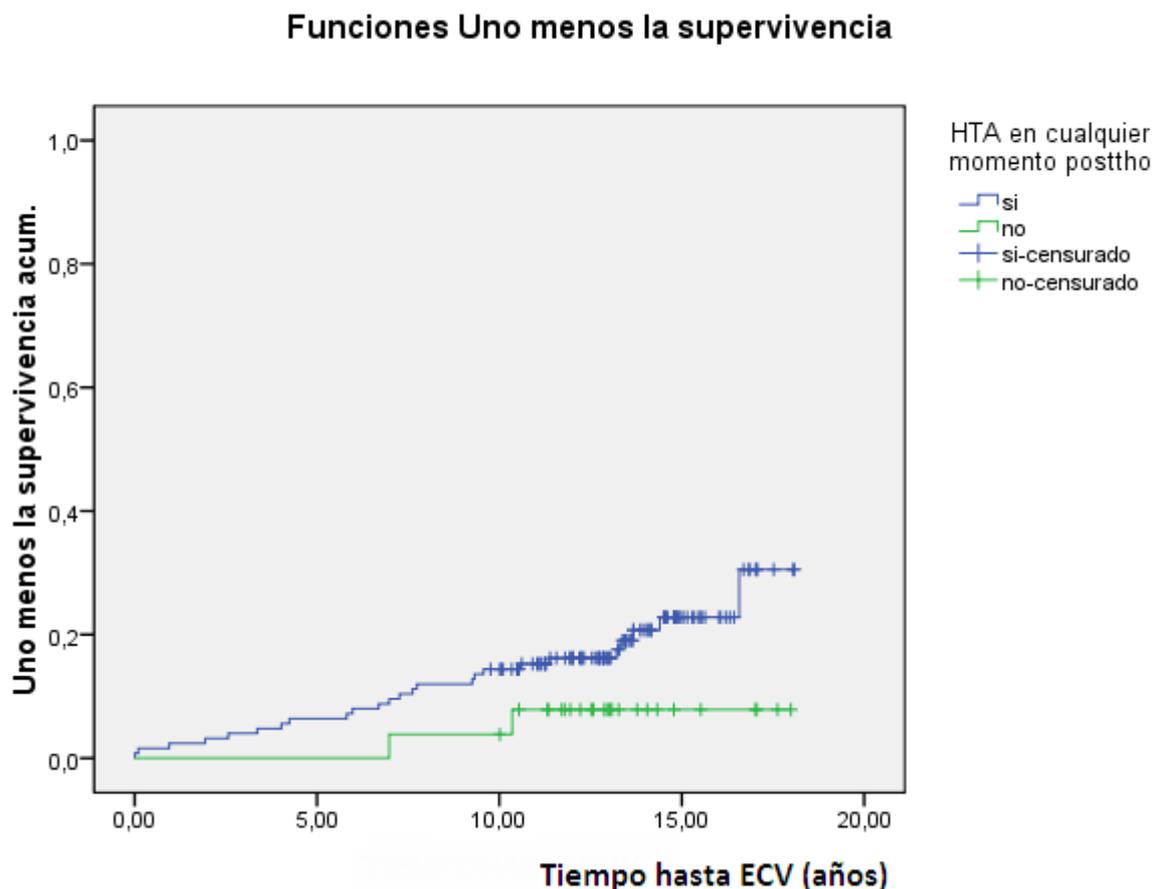
**Figura 5:** Supervivencia global de los pacientes con HTA al quinto año del trasplante hepático frente a los no hipertensos



**Figura 6:** Supervivencia global de los pacientes con HTA al décimo año del trasplante hepático frente a los no hipertensos



**Figura 7:** Impacto de la HTA sobre el desarrollo de enfermedades cardiovasculares



**Tabla 13:** Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en trasplantados hepáticos

| Autor, Año                                  | Seguimiento | HTA | Dislipemia | Obesidad     | DM  |
|---|-------------|-----|------------|--------------|-----|
| McCaughan et al, 1993 <sup>22</sup>         | 43.5 meses  | 36% | 46%        | 26%          | -   |
| Stegall et al, 1995 <sup>23</sup>           | 12 meses    | 69% | 31%        | F 49%; M 39% | 13% |
| Guckleberger et al, 1997 <sup>24</sup>      | 18 meses    | 45% | 66%        | F 22%; M 17% | -   |
| Sheiner et al, 2000 <sup>25</sup>           | 65 meses    | 58% | 27%        | 35%          | 18% |
| Fernandez-Miranda et al, 2002 <sup>26</sup> | 102 meses   | 49% | 34%        | 22%          | 22% |
| Johnston et al, 2002 <sup>27</sup>          | 47 meses    | 63% | 44%        | -            | -   |
| Neal et al, 2004 <sup>28</sup>              | 54 meses    | 77% | 62%        | -            | -   |

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carithers RL Jr. Liver transplantation. American Association for the study of Liver Diseases. Liver Transpl.2000;6:122-35.
2. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6:G3-12.
3. Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. Rev Esp Cardiol Supl. 2008; 8:2E-9E.
4. Bueno H, Hernández R, Hernández AV. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular en España: una revisión descriptiva. Rev Esp Cardiol Supl. 2008; 8:53C-61C.
5. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005;124:606-12.
6. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. Med Clin (Barc). 2003;120:608-12.
7. Alcázar R, Orte E, Gonzalez E, Górriz JL, Navarro JF, Martín AL, Egocheaga MI, Álvarez F. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. Nefrología 2008;28(3):273-282.
8. Cronin DC, Faust TW, Brady L, Conjeevaram H, Jain S, Gupta P, et al. Modern inmunosupresion. Clin Liv Dis. 2000;4(3):619-56.
9. Keeffe EB. Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement. Gastroenterology. 2001;120:749-62.
10. Varotii G, Grazy GL, Vetrone G, Ercolani G, Cescon M, Del Gaudio M, et al. Causes of early acute graft failure after liver transplantation: analysis of a 17-year single-centre experience. Clin Transplant.2005;19:492-500.
11. Singh N. The current management of infectious diseases in the liver transplant recipient. Clin Liver Dis. 2000;4:657-73.
12. Liu LU, Schiano TD. Long-term care of the liver transplant recipient. Clin Liver Dis. 2007;11(2):397-416.
13. Samuel D, Forns X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, et al. Report of the Monothematics EASL Conference on Liver Transplantation for Viral Hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). J Hepatol. 2006;45(1):127-43.
14. Berenguer M. Recurrencia VHB y VHC tras el trasplante hepático. Rev Esp Enf Dig. (En prensa 2007).
15. Dikow R, Degenhard M, Graus T, et al. Blood pressure profile and treatment quality in liver allograft recipients-benefit of tacrolimus versus cyclosporine. Transplant Proc 2004; 36:1512-1515.
16. Everhart JE, LombarderoT M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: Incidence and risks factors. Liver Transpl Surg 1998;4:285-

17. Levy G, Villamil F, Samuel D, et al. Results of Lis2T, a multicenter randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C<sub>2</sub> monitoring and tacrolimus with C<sub>0</sub> monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation* 2004;77: 1632-1638.
18. Frail KC, McCashland TM, Larsen JL, et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 1996;2:276-283.
19. Neal D, Gimson A, Gibbs P, Alexander G. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids and weight. *Liver Transpl* 2001;7:533-539.
20. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg.* 2002; 183:595-599.
21. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, Ortiz C, Rodríguez M, Gentili F, Riscalde B, Rubin A, Cañada R, Palau A, Rayón JM. Worse recent efficacy of antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: impact of donor age and baseline cirrhosis. *Liver Transpl.* 2009 ;15:738-46.
22. McCaughan GW, O'Brien E, Sheil AG. A follow up of 53 adult patients alive beyond 2 years following liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:569-573.
23. Stegall MD, Everson G, Schroter G, Bilir B, Karrer F, Kam I. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hipercholesterolemia, hypertension, and obesity. *Transplantation* 1995;60:1057-1060.
24. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 1997;11:60-65.
25. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving  $\geq 5$  years after liver transplant. *Transplantation* 2000;69:781-789.
26. Fernandez-Miranda C, Sanz M, de la Calle A, et al. Cardiovascular risk factors in 116 patients 5 years or more after liver transplantation. *Transpl Int* 2002;15:556-562.
27. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:93-99.
28. Neal DA, Tom BD, Luan J, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004;77:93-99.