

Riesgo cardiovascular en el paciente con trasplante hepático

Belinda Sánchez Pérez*, Miguel Ángel Suárez Muñoz, José Luis Fernández Aguilar, José Manuel Aranda Narváez y Julio Santoyo Santoyo

Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

Los avances introducidos en los cuidados pre y postoperatorios, el perfeccionamiento alcanzado en la técnica quirúrgica y la progresiva disponibilidad de nuevos fármacos inmunodepresores, han permitido prolongadas supervivencias de los pacientes transplantados de hígado, consiguiendo expectativas de vida alrededor del 60 y el 50% a los 10 y 20 años, respectivamente^{1,2} (fig. 1). Es por ello que el conocimiento de las causas que provocan el fallecimiento a largo plazo de estos pacientes, y el intento de prevención o modificación de las circunstancias que las favorecen, constituyan en la actualidad motivos principales de investigación en el campo del trasplante de órganos. Entre las principales causas de mortalidad tardía, por encima de 5 años, destacan en primer lugar la aparición de tumores de novo, en segundo las enfermedades cardiovasculares y en tercero las infecciones de diversa índole¹.

Bajo el término *enfermedades cardiovasculares* se agrupa un conjunto de episodios clínicos, como infarto de miocardio, angina, accidente cerebrovascular e insuficiencia arterial periférica. Johnston et al³, en un estudio de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), en el que comparaban una muestra de la población general con 110 pacientes transplantados hepáticos, encontraron en éstos hasta 3 veces más riesgo de desarrollar episodios isquémicos cardíacos, y 2,5 veces más mortalidad de causa cardiovascular. Asimismo, Neal et al⁴ demostraron en los pacientes transplantados una alta incidencia de FRCV, especialmente hipertensión arterial e hipercolesterolemia, con un riesgo estimado de enfermedad coronaria a los 10 años del 11,5% frente a sólo el 7% de la población general.

Guckelberger et al⁵ validaron en un grupo de pacientes transplantados algunos de los scores existentes para calcular el riesgo de episodio cardiovascular (ECV) y de enfermedad coronaria. Los 3 scores considerados fueron el Framingham Risk Score, el German Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) y el European Systematic Coronary Risk Evaluation Project (SCORE), concluyendo que el PROCAM y el SCORE son útiles para estimar el riesgo individual de enfermedad cardiovascular tras el trasplante hepático. Observaron que en el análisis multivariante de riesgo cardiovascular sólo la edad, el sexo y el colesterol total a los 6 meses influían significativamente sobre la posibilidad de desarrollar ECV tras el trasplante, mientras que en el análisis multivariante de episodio coronario, el sexo, la insuficiencia renal, la obesidad y los triglicéridos fueron predictores independientes.

Los ECV vienen producidos por una gran cantidad de causas. Algunas como edad, sexo, influencia genética, son *no modificables*, mientras que sí podemos actuar sobre otras, como obesidad, alcohol, tabaco, donde un cambio de hábito higienicodeietético hacia una dieta mediterránea, junto al ejercicio físico y eliminación de hábitos tóxicos, pueden reducir su aparición. Los pacientes transplantados presentan un factor predisponente sobreañadido, el necesario empleo de medicación inmunodepresora. En este sentido hemos de destacar el papel de los fármacos anticalcineurínicos (ciclosporina A y tacrolimus), directamente relacionados con la aparición de complicaciones cardiovasculares (diabetes, hipertensión, dislipemias, obesidad)⁶⁻⁹.

Inmunodepresión y factores de riesgo cardiovascular

Desde la aparición de tacrolimus a finales de los años noventa, se han llevado a cabo diferentes estudios con el objetivo de comparar ciclosporina A y tacrolimus en relación con la aparición de FRCV y el desarrollo de ECV. La mayoría de estos estudios son retrospectivos, con un escaso número de pacientes, seguimiento limitado en el tiempo y en ellos la monitorización de ciclosporina A se realizaba con valores valle y no en valor máximo posdosis (C2).

El estudio de Canzanello et al⁷, con 63 pacientes con un seguimiento de 12 meses, mostró una mayor incidencia de hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia y obesidad en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina A. Resultados similares fueron referidos por Guckelberger et al⁸ en 1997 en relación con un grupo de 100 pacientes transplantados, con seguimiento medio de 18 meses, donde apreció una tendencia al desarrollo de HTA, hiperlipidemia, diabetes y obesidad en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina A frente a tacrolimus. Posteriormente, en 2005, este mismo autor publicó un estudio basado en el seguimiento a largo plazo (más de 10 años) de un grupo de 134 pacientes transplantados⁶, y no se encontró diferencia alguna entre los pacientes tratados con ciclosporina A y tacrolimus en relación con la aparición de obesidad (el 25,3 frente al 28,4%), diabetes de novo (DN) (el 21,3 frente al 27,5%), HTA (el 84 frente al 80%), hipercolesterolemia (el 41,3 frente al 31,9%) o hipertrigliceridemia (el 18,7 frente al 18,8%).

Los resultados de estos estudios, así como los de otros autores como Rabkin et al⁹ y Varo et al¹⁰, están expuestos en la tabla 1.

Diabetes e inmunodepresión

La diabetes mellitus es el principal factor predisponente para la aparición de enfermedades cardiovasculares¹¹. Desde finales de los noventa, diferentes estudios prospectivos aleatorizados encuentran

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cirbelinda@telefonica.net (B. Sánchez Pérez).

Tabla 1

Factores de riesgo cardiovascular e inmunodepresión

| Autor | Seguimiento (meses) | DN | Dislipemias | | | |
|---------------------------------|---------------------|--------|------------------|--------|--------------------|--------------------|
| | | | CO | Tg | HTA | Obesidad |
| Canzanello et al ⁷ | 12 | | | | | |
| FK | | 13% | 0% | 25% | 33% | 29% |
| CsA | | 3% | 33% ^a | 44% | 82% ^a | 46% ^a |
| Guckelberger et al ⁸ | 18 | | | | | |
| FK | | 13,30% | 53,30% | nd | 33,30% | 15,50% |
| CsA | | 16,30% | 23,30% | nd | 57,70% | 25,40% |
| Guckelberger et al ⁶ | 120 | | | | | |
| FK | | 27,50% | 31,90% | 18,80% | 84% | 28,40% |
| CsA | | 21,30% | 41,30% | 18,70% | 80% | 25,30% |
| Rabkin et al ⁹ | 36 | | | | | |
| FK | | 32% | 5% | nd | 38% | 16% |
| CsA | | 46% | 14% | nd | 62% ^b | 14% |
| Varo et al ¹⁰ | 33 | | | | | |
| FK | | 36,20% | nd | nd | 32,20% | 28,60% |
| CsA | | 24,40% | nd | nd | 81,9% ^b | 58,1% ^b |

CO: hipercolesterolemia; CsA: ciclosporina A; DN: diabetes de novo; FK: tacrolimus; HTA: hipertensión arterial; nd: no disponible; Tg: hipertrigliceridemia.

^ap < 0,05.

^bp < 0,001.

una mayor incidencia de DN en los pacientes tratados con tacrolimus¹²⁻¹⁵. De igual manera, parece haber una clara relación entre la presencia de infección por virus de la hepatitis C (VHC) y el desarrollo de DN postrasplante, hecho que se ve agravado por el uso de tacrolimus^{13,16,17}. Khalili et al¹⁸ realizaron un estudio prospectivo multicéntrico con 555 pacientes y seguimiento medio de 60 meses, donde sólo 3 variables se relacionaron de forma independiente con el desarrollo de diabetes postrasplante: edad, infección VHC y uso de tacrolimus por más de 1 año.

El estudio de Saliba et al¹⁹ (multicéntrico, 211 pacientes y 24 meses de seguimiento) presenta resultados interesantes, ya que al analizar de forma global los pacientes según la inmunodepresión recibida (ciclosporina A frente a tacrolimus) no encuentra diferencias significativas en cuanto a la incidencia de DN. Sin embargo, al estratificar por estatus VHC, los paciente VHC+ tratados con tacrolimus desarrollaron DN en un 46,7% de los casos frente a un 19,3% en el grupo de ciclosporina A ($p < 0,01$). Resultados equivalentes obtuvimos en nuestro grupo²⁰ al analizar 127 pacientes trasplantados, con seguimiento medio de 73,7 meses, presentando el grupo de tacrolí-

Tabla 2

Diabetes de novo postrasplante en pacientes positivos al virus de la hepatitis C

| | No | Sí |
|-------|----|-----------|
| CsA | 31 | 3 (8,8 %) |
| FK | 12 | 9 (43 %) |
| Total | 43 | 12 % |

CsA: ciclosporina A; FK: tacrolimus.

mus hasta 4 veces más probabilidad de desarrollar DN (*odds ratio* [OR]: 4,1; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,75-9,801) que el grupo de ciclosporina A. Al estratificar basándose en la infección por virus C, observamos que el 43% de los pacientes con VHC+ que tomaban tacrolimus desarrolló DN frente al 9% del grupo de ciclosporina A, mostrando el alto riesgo diabetógeno de la asociación tacrolimus + VHC+ (OR: 7,75; IC del 95%, 1,788-33,597) (tabla 2).

En 2004 y 2006 se publicaron 2 estudios^{21,22} prospectivos, aleatorizados y multicéntricos con 500 pacientes y seguimiento a 6 y 12 meses, que comparaban, entre otros aspectos, el desarrollo de FRCV en relación con la inmunodepresión recibida (ciclosporina A frente a tacrolimus), cuya novedad fue que ciclosporina A era monitorizada en nivel C2 y no en nivel C0 como hasta el momento era práctica habitual en la mayoría de los grupos. Los resultados encontrados fueron muy similares entre ambos anticalcineurínicos excepto en la necesidad de tratamiento antidiabético, que fue significativamente mayor en el grupo de tacrolimus (ciclosporina A frente a tacrolimus, el 5 frente al 13%).

Ya en 2001, Santoyo et al²³ publicaron un estudio prospectivo de 108 pacientes, demostrando la reducción de las dosis de CsA hasta en un 30% cuando se usaba con niveles C2 en el postoperatorio inmediato.

Dislipemias e inmunodepresión

Otros de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares son las dislipemias (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) implicadas directamente en el desarrollo de placas de ateroma, lo que justifica el necesario tratamiento de ambas, conjunta o independientemente²⁴. Estudios recientes con el uso de ciclosporina A en nivel C2^{21,22,25} no encuentran diferencias frente a tacrolimus respecto a la aparición de dislipemias. El estudio LIS2T²², a 12 meses, no mostró diferencias en la necesidad de tratamiento entre ambos grupos (ciclosporina A fren-

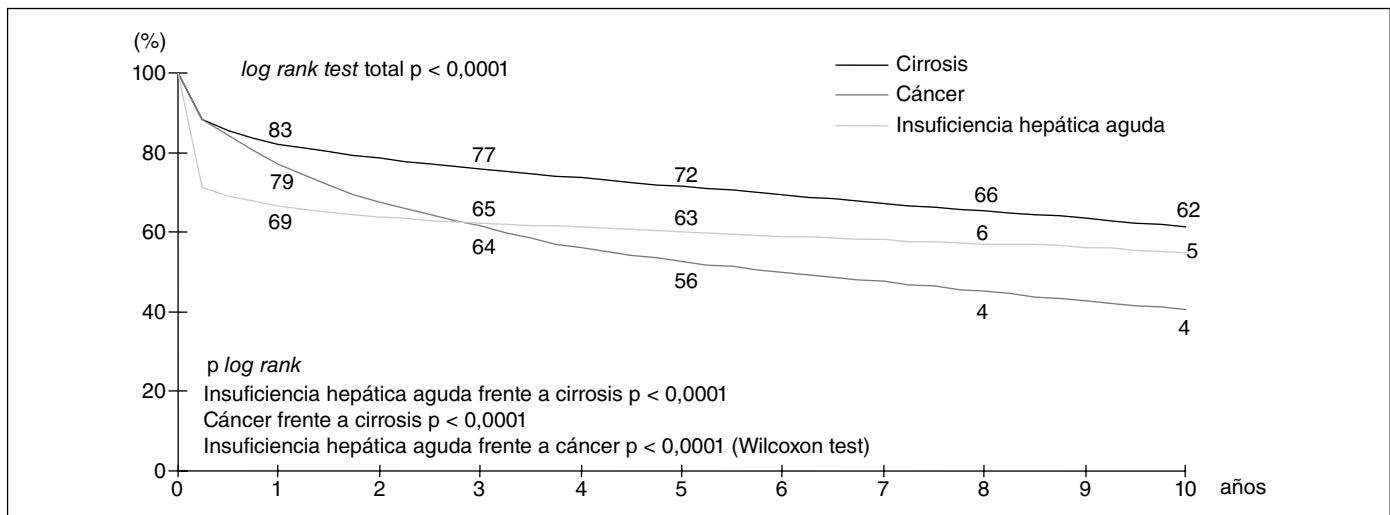


Figura 1. Supervivencia de los pacientes trasplantados según etiología. Registro Europeo de Trasplante Hepático¹.

te a tacrolimus, el 5 frente al 3%). Asimismo, Shenoy et al²⁵ publicaron un estudio prospectivo y aleatorizado con 60 pacientes, con un seguimiento de 12 meses, no observando diferencias en la necesidad de tratamiento para la hipercolesterolemia (ciclosporina A frente a tacrolimus, el 3 frente al 3%). Nuestro grupo ha realizado un estudio aleatorizado de 74 pacientes con un seguimiento medio de 40 (8-85) meses, comparando ciclosporina A en nivel C2 frente a tacrolimus²⁶, donde los resultados globales en cuanto al desarrollo de dislipemias son similares a los publicados en la bibliografía (el 11% de hipercolesterolemia y el 15% de hipertrigliceridemia), no encontrando diferencias al estratificar por fármaco inmunodepresor ni por tiempo de seguimiento (figs. 2 y 3), ni en relación con la presentación de ECV (el 14,3% con ciclosporina A y el 18,9% con tacrolimus) (fig. 4).

Hipertensión e inmunodepresión

El tercer pilar para el desarrollo de ECV lo constituye la HTA. Hay múltiples estudios en la bibliografía^{7,9,10,27} que identifican la HTA como complicación reconocida del uso de fármacos anticalcineurínicos hasta en el 75% de los casos²⁷, teniendo mayor incidencia con el uso de ciclosporina A. Dikow et al²⁷ observaron la aparición de HTA de novo en el 65% de pacientes tratados con ciclosporina A frente a sólo el 30% de los que recibieron tacrolimus. Este resultado, similar al referido en otros trabajos, no ha sido corroborado por los estudios en los que las dosis de ciclosporina A fueron ajustadas según nivel

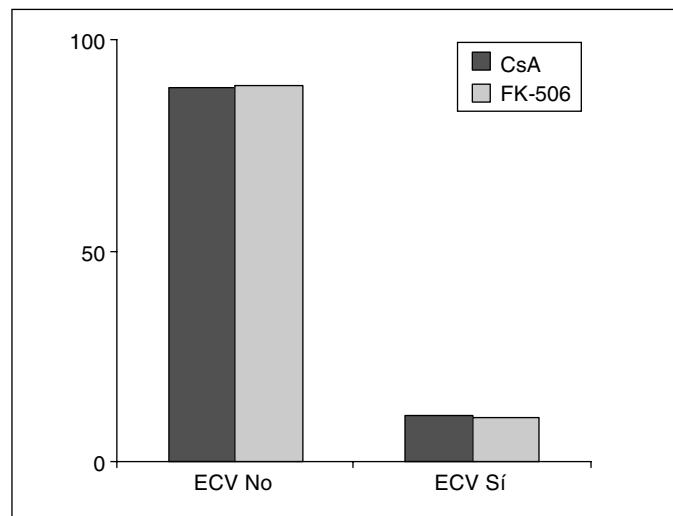


Figura 4. Incidencia de episodios cardiovasculares (ECV). CsA: ciclosporina A; FK: tacrolimus.

C2, no encontrando diferencias en cuanto a la necesidad de administrar tratamiento antihipertensivo (el 30% ciclosporina A frente al 24% tacrolimus), ni respecto a los valores de creatinina a los 12 meses posttrasplante^{23,25}.

En resumen, podemos concluir diciendo que las complicaciones cardiovasculares, que constituyen la segunda causa de mortalidad a largo plazo de los pacientes trasplantados, encuentran en los fármacos anticalcineurínicos factores predisponentes de primer orden. Si bien clásicamente se consideraba la ciclosporina A como un fármaco de mayor riesgo cardiovascular comparado con tacrolimus, estudios recientes, en los que la dosificación de aquella se realiza basándose en el valor máximo posdosis (C2), no justifican en el momento actual dicha aseveración, presentando ambos inmunodepresores un perfil similar de riesgo cardiovascular. Nuevos conocimientos, como la asociación entre diabetes mellitus e infección por VHC, se tendrán que integrar en el ámbito clínico a la hora de realizar un tratamiento inmunodepresor individualizado de nuestros pacientes.

Bibliografía

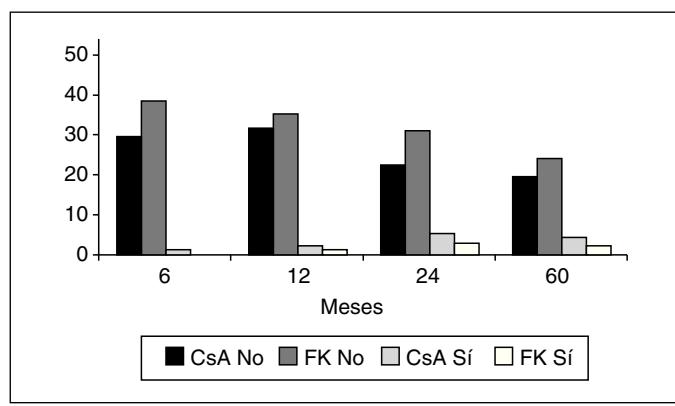


Figura 2. Porcentaje de pacientes con hipercolesterolemia, en los 2 inmunodepresores, estratificado en el tiempo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los 2 inmunodepresores en ningún punto de corte.

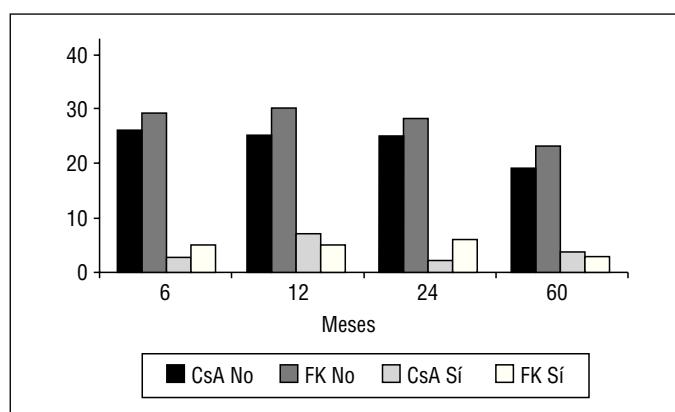


Figura 3. Porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia, en los 2 inmunodepresores, estratificado en el tiempo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los 2 inmunodepresores en ningún punto de corte.

1. Registro Europeo de Trasplante Hepático 2007. Disponible en: <http://www.eltr.org>
2. Registro Español de Trasplante Hepático 2007. Disponible en: <http://www.ont.es>
3. Johnston S, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2002;73:901-6.
4. Neal D, Tom B, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation*. 2004;77:93-9.
5. Guckelberger O, Mutzke F, Glanemann M, Neumann UP, Jonas S, Neuhaus R, et al. Validation of cardiovascular risk scores in a liver transplant population. *Liver Transpl*. 2006;12:394-401.
6. Guckelberger O, Byram A, Klupp J, Nuemann UP, Glanemann M, Stockmann M, et al. Coronary event rates in liver transplant recipients reflect the increased prevalence of cardiovascular risk-factors. *Transpl Int*. 2005;18:967-74.
7. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, Textor SC, Wiesner RH, Parayko MK. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg*. 1997;3:1-9.
8. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, Lueseburk R, Lemmens HP, Kratschmer B, et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transpl*. 1997;11:60-5.
9. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei Ali J. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg*. 2002;183:595-9.
10. Varo E, Padín E, Otero E, Tomé S, Castroagudín JF, Delgado R, et al. Cardiovascular risk factors in liver allograft recipients: relationship with immunosuppressive therapy. *Transplant Proc*. 2002;34:1553-4.
11. Prevention of post-transplant cardiovascular disease. Report and recommendations of an ad hoc group. *Meeting report. Am J Transplant*. 2002;6:491-500.

12. Ericzon B, Groth C, Bismuth H, Calne R, McMaster P, Neuhaus P, et al. Glucose metabolism in liver transplant recipients treated with FK506 or cyclosporine in the European multicenter study. *Transpl Int.* 1994;7 Suppl:S11-4.
13. Lohmann T, List C, Lamesch P, Kohlhaw K, Wenzke M, Schwarz C, et al. Diabetes mellitus and islet cell specific autoimmunity as adverse effects of immunosuppressive therapy by FK506/Tacrolimus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108:347-52.
14. AlDorsay AA, Ramji AS, Elliot TG, Sirrs SM, Thompson DM, Erb SR, et al. Postliver transplant diabetes mellitus: An association with hepatitis C. *Liver Transplant.* 2002;8:356-61.
15. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A; the UK and Republic of Ireland liver transplant Study Group. Tacrolimus versus microemulsion cyclosporin in liver transplantation: The TMC randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1119-25.
16. Delgado-Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, Somsouk M, Terella A, Jordan SH, et al. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation.* 2004;77:703-7.
17. Mehta S, Brancati F, Sulkowsky MS, Strathdee SA, Szklar M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2000;133:592-9.
18. Khalili M, Watson J, Bass N, Ascher N, Roberts J, Terrault N. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: The critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl.* 2004;10:349-55.
19. Saliba F, Lakehal M, Pageaux GP, Roche B, Vanlemmenc C, Dovoux C, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. *Liver Transp.* 2007;13:136-44.
20. Sánchez Pérez B, Aranda Narváez JM, Santoyo Santoyo J, Fernández Aguilar JL, Suárez Muñoz MA, González Sánchez AJ, et al. Influence of immunosuppression and impact of virus C in new onset diabetes in liver transplant patients. *Transplant Proc.* 2008;40:2994-6.
21. Levy G, Villamil F, Samuel D, Sanjuán F, Grazi GL, Wu You, et al. Results of LIS2T, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with CO monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation.* 2004;77:1632-8.
22. Levy G, Grazi GL, Sanjuán F, Wu Y, Mühlbacher F, Samuel D, et al. 12-month follow-up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in de novo liver transplant recipients (LIS2T) comparing cyclosporine microemulsion (C2 monitoring) and tacrolimus. *Liver Transpl.* 2006;12:1464-72.
23. Santoyo J, Suárez MA, Pérez-Daga JA, Fernández JL, Rodrigo J, Jiménez M, et al. Efficacy of C(2) monitoring of cyclosporine Neoral in adult liver transplantation: a comparative study. *Transplant Proc.* 2001;33:3096-7.
24. Ros C, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6:52D-61D.
25. Shenoy S, Hardinger KL, Crippin J, Korenblat K, Lisker-Melman M, Lowell JA, et al. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of neoral 2-hour postdose concentration monitoring versus tacrolimus trough concentration monitoring in de novo liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2008;14:173-80.
26. Sánchez Pérez B, Aranda Narváez JM, Suárez Muñoz MA, Fernández Aguilar JL, González Sánchez A, Pérez Daga JA, et al. Adverse effects on the lipid profile of immunosuppressive regimens: tacrolimus versus cyclosporin measured using C2 levels. *Transplant Proc.* En prensa 2009.
27. Dikow R, Degenhard M, Kraus T, Sauer P, Schemmer P, Uhl W, et al. Blood pressure profile and treatment quality in liver allograft recipients - benefit of tacrolimus versus cyclosporine. *Transplant Proc.* 2004;36:1512-5.