



XXXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado

J.I. Herrero*

Unidad de Hepatología, Clínica Universitaria, Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Pamplona, España

Introducción

Los distintos avances obtenidos en el trasplante hepático han llevado a un aumento de la supervivencia de los pacientes, sobre todo a corto plazo. Como consecuencia, en los últimos años se ha incrementado la atención prestada a las complicaciones tardías del trasplante. Entre estas complicaciones tardías se encuentran las cardiovasculares.

Tras el trasplante hepático, en buena medida como consecuencia del tratamiento inmunodepresor, se produce un incremento del riesgo cardiovascular de los pacientes. Son sobradamente conocidos el desarrollo de hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad o dislipidemia. La influencia de los fármacos imunosupresores en cada uno de estos factores es variable (tabla I). Además, debe tenerse en cuenta que, a lo largo de los últimos años, se ha incrementado la edad media de los pacientes trasplantados, con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular.

Todo lo anterior conduce a que el riesgo de enfermedades cardiovasculares, estimado por medio de fórmulas como PROCAM, SCORE o Framingham, sea mayor en los pacientes trasplantados que en la población general. Este aumento del riesgo estimado se traduce en un riesgo real¹ (aunque en algún estudio no se ha encontrado una mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares que las esperadas en la población general). Por todo ello, las complicaciones

cardiovasculares constituyen una de las más importantes causas de morbilidad y mortalidad tras el trasplante hepático, sobre todo cuando se analiza la mortalidad tardía.

Por ello, el control de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados podría contribuir al aumento de la supervivencia. Por desgracia, la mayor parte de las recomendaciones y evidencias científicas no son específicas del trasplante hepático, sino que proceden de la población general o de recomendaciones para los receptores de trasplante renal².

Evaluación previa al trasplante hepático

A pesar de que la situación hemodinámica de los pacientes cirróticos (hipotensión, vasodilatación, bajas resistencias vasculares sistémicas) haría suponer que los candidatos a trasplante hepático tienen un riesgo cardiovascular bajo, la incidencia de enfermedad coronaria en estos pacientes es comparable a la de la población general. Lógicamente, esta incidencia es mayor en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular previos al trasplante.

La detección de una enfermedad coronaria previa al trasplante es fundamental, porque supone un importante factor de riesgo de mortalidad tras el trasplante³. En estos pacientes, en caso de que no haya una contraindicación para el trasplante, debe hacerse un control más agresivo de los factores de riesgo cardiovascular.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iherrero@unav.es (J.I. Herrero).

TABLA I Influencia de los distintos fármacos inmunosupresores en los factores de riesgo cardiovascular

	Hipertensión arterial	Dislipidemia	Diabetes mellitus
Ciclosporina	+++	++	+
Tacrolimus	++	+	++
Esteroides	+	++	+++
Sirolimus/everolimus	-	+++	?
Micofenolato mofetil	-	-	-

Adaptada de: Miller¹⁸.

Hipertensión arterial

Tras el trasplante hepático se revierte la circulación hiperdinámica del cirrótico, por lo que se produce un aumento de la presión arterial a valores normales. Además, en el paciente trasplantado se produce hipertensión arterial como consecuencia de los fármacos inmunodepresores, sobre todo los esteroides y los inhibidores de la calcineurina. En cuanto a estos últimos, la hipertensión arterial es más frecuente en los pacientes tratados con ciclosporina que en los tratados con tacrolimus⁴. Además, hay un mayor riesgo de hipertensión arterial en los pacientes con enfermedad renal (con frecuencia asociada con la enfermedad hepática por la que se realizó el trasplante, o como consecuencia de nefrotoxicidad causada por los inhibidores de la calcineurina).

No hay guías específicas acerca del tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes receptores de trasplante hepático. Las guías más usadas son las del séptimo informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7)⁵, propuestas para la población general (tabla II). De acuerdo con estas guías, los objetivos de tratamiento de la hipertensión arterial son mantener una presión arterial menor de 140/90 mmHg (o 130/80 mmHg para pacientes con diabetes o enfermedad renal). Los objetivos de esta guía se basan en los valores de presión arterial a partir de los cuales no hay pruebas científicas de que un mayor descenso de la presión arterial suponga un mayor beneficio en términos de supervivencia.

El tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente trasplantado se basa en 3 pilares: modificación del estilo de vida, tratamiento farmacológico y modificación del tratamiento inmunosupresor.

Modificaciones del estilo de vida

Las recomendaciones para los pacientes con hipertensión arterial incluyen el aumento de la actividad física, la pérdida de peso en los pacientes con sobre peso, la reducción de la ingesta de sodio, una dieta rica en frutas y verduras y productos lácteos desnatados,

TABLA II Definiciones de hipertensión arterial y objetivos terapéuticos para la población general, de acuerdo con las recomendaciones JNC-7

	Presión arterial sistólica (mmHg)	Presión arterial diastólica (mmHg)
Definiciones		
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión	≥ 140	≥ 90
Tratamiento		
Estilo de vida	120-139	80-89
Fármacos	≥ 140	≥ 90
Objetivos		
Diabetes	< 130	< 80
Insuficiencia renal	< 130	< 80
Población general	< 140	< 90

y moderar la ingesta de alcohol. Además, deberán evitarse otros factores de riesgo cardiovascular, por lo que se debe insistir en el abandono del tabaco, cuando proceda.

Tratamiento farmacológico

En la hipertensión arterial no complicada es más importante conseguir un buen control de la presión arterial que el fármaco utilizado. En los pacientes con nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina, los antagonistas de los canales del calcio pueden ser útiles porque pueden revertir la vasoconstricción de la arteriola aferente causada por los inhibidores de la calcineurina y, de esta manera, mejorar la perfusión renal y ejercer cierto efecto nefroprotector. Por otro lado, los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA) producen dilatación de la arteriola eferente, lo que reduce la hipertensión glomerular y la hiperfiltración; de esta manera reducen la proteinuria y enlentecen la progresión de la enfermedad renal. Aunque este efecto puede contribuir a un mayor empeoramiento de la función renal, en la práctica suelen ser fármacos seguros y pueden ser ne-

froprotectores, aunque este efecto probablemente queda restringido a los pacientes con proteinuria. Por otro lado, los IECA y los ARA pueden tener otro efecto beneficioso, porque parece ser que enlentecen la velocidad de progresión de la fibrosis en los pacientes trasplantados con hepatitis C.

En el trasplante hepático se han publicado diversos estudios en los que se ha comparado la eficacia de distintos fármacos antihipertensivos. Aparentemente, la eficacia de los antagonistas del calcio y de los IECA son similares. Las guías clínicas para los receptores de trasplante renal recomiendan el uso de antagonistas del calcio en los pacientes sin proteinuria e IECA o ARA en los pacientes con proteinuria, con la combinación de ambos tipos de fármacos en los pacientes en los que la monoterapia sea insuficiente para conseguir un buen control de la hipertensión arterial. Para los pacientes en los que esta combinación sea insuficiente, pueden usarse los bloqueadores alfa; las tiacidas y los bloqueadores beta suelen reservarse para los pacientes que no respondan a la combinación anterior.

Modificaciones de la inmunosupresión

La interrupción de los esteroides consigue habitualmente un mejor control de la presión arterial, de forma segura⁶. En pacientes que tienen hipertensión arterial y se encuentran en tratamiento con ciclosporina, el cambio a tacrolimus puede mejorar su control⁷. Por otro lado, la reducción o la interrupción del tratamiento con ciclosporina o tacrolimus y la utilización en su lugar de micofenolato mofetil⁸ o sirolimus consigue un mejor control de la presión arterial, aunque en el caso del sirolimus, a expensas de un aumento del riesgo de desarrollar dislipidemia.

Diabetes mellitus

Tras el trasplante hepático se revierte la insulinorresistencia propia de los pacientes con cirrosis, pero la acción de los fármacos inmunosupresores puede ser causa de una diabetes mellitus de novo. Los inmunosupresores con mayor capacidad diabetogénica son los esteroides, los inhibidores de la calcineurina y los inhibidores de la mTOR. De los inhibidores de la calcineurina, tacrolimus parece tener un efecto diabetogénico más potente que ciclosporina⁹. En ocasiones, los pacientes que desarrollan una diabetes mellitus en los primeros meses tras el trasplante tienen un buen control glucémico cuando se reduce o se interrumpe el tratamiento esteroideo.

Los efectos negativos de la diabetes no se limitan al incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares. También se ha encontrado un aumento de la

velocidad de progresión de la fibrosis en los pacientes trasplantados con hepatitis C, una mayor incidencia de complicaciones infecciosas, rechazo crónico y trombosis tardía de la arteria hepática. La supervivencia de los pacientes con diabetes de novo es peor que la de los pacientes no diabéticos¹⁰. Las guías clínicas para el tratamiento de la diabetes en los pacientes trasplantados, aunque no son específicas del trasplante hepático, han sido modificadas recientemente y se han incluido recomendaciones específicas para el trasplante hepático¹¹.

En la valoración previa al trasplante, además de la diabetes, deben tenerse en cuenta la anormalidad de la glucosa en ayunas y la intolerancia a la glucosa, porque suponen un riesgo aumentado de diabetes postrasplante (tabla III), aunque en el trasplante hepático debe tenerse en cuenta que estas alteraciones pueden ser secundarias a la cirrosis.

Los objetivos terapéuticos en los pacientes con diabetes postrasplante incluyen un valor de glucemia en ayunas de 80-130 mg/dl, una glucosa posprandial menor de 140-180 mg/dl y una hemoglobina glicosilada menor del 6,5-7%. Además, deben controlarse de forma estricta el perfil lipídico, la presión arterial y la posible aparición de complicaciones de la diabetes (estudio de fondo de ojo, valoración podológica y control de microalbuminuria). El tratamiento de la diabetes se hace de forma escalonada, aumentando un escalón en caso de que no se alcancen los objetivos tras 2-4 meses de tratamiento en el escalón anterior (tabla IV).

En los pacientes trasplantados, la elección del tratamiento antidiabético debe basarse en los potenciales riesgos y efectos secundarios de los fármacos: las sulfonilureas pueden favorecer el sobrepeso y los episodios de hipoglucemias, y deben evitarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada; los inhibidores de la alfaglucosidasa pueden producir efectos secundarios digestivos; la metformina puede causar

TABLA III Definiciones de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono

	Glucemia basal en ayunas (mg/dl)	Glucemia a las 2 h de sobrecarga oral (mg/dl)
Normalidad	< 100	< 140
Anormalidad de glucosa en ayunas	100-125	
Intolerancia a la glucosa		140-199
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 200

Adaptada de la American Diabetes Association.

TABLA IV Tratamiento escalonado de la diabetes de novo postrasplante

Primer escalón	Modificación del estilo de vida y educación diabetológica
Segundo escalón	Monoterapia con un antidiabético oral
Tercer escalón	Combinación de antidiabéticos orales a la dosis máxima efectiva de cada fármaco
Cuarto escalón	Insulina ± antidiabéticos orales
Quinto escalón	Monoterapia con insulina

Adaptada de: Mells et al².

acidosis láctica, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal; las tiazolidinedionas pueden causar aumento de peso y están contraindicadas en la insuficiencia cardíaca. Los únicos fármacos cuya eficacia hipoglucemiente se ha demostrado en trasplantados hepáticos son las tiazolidinedionas. Sin embargo, en estudios recientes llevados a cabo en la población general se indica que los fármacos de este grupo pueden aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Algunos cambios en la medicación inmunosupresora pueden facilitar el control de la diabetes. Los pacientes con riesgo de diabetes postrasplante pueden beneficiarse de una inmunosupresión sin corticoides. En los pacientes con diabetes postrasplante, la interrupción temprana del tratamiento esteroideo puede mejorar el control de la glucemia, sin aumentar el riesgo de rechazo⁶. La sustitución de tacrolimus por ciclosporina también puede ayudar en el control glucémico; sin embargo, debe tenerse en cuenta que la ciclosporina se asocia con una mayor incidencia de hipertensión arterial y dislipidemia. Por último, el uso de micofenolato mofetil puede permitir la reducción o la interrupción del tratamiento con ciclosporina o

tacrolimus y mejorar el control glucémico, aunque hay cierto riesgo de rechazo¹².

Dislipidemia

Una proporción importante de los pacientes candidatos a trasplante hepático presenta, antes del trasplante, un cierto grado de desnutrición, por lo que no es habitual que tengan valores elevados de colesterol. Una excepción la constituyen los candidatos a trasplante por colestasis crónicas, aunque la dislipidemia asociada con estas entidades no se asocia habitualmente con una arteriosclerosis acelerada.

Tras el trasplante, el aumento de peso y los fármacos inmunosupresores contribuyen a que se produzcan elevaciones de las concentraciones de colesterol y triglicéridos. Entre los inmunosupresores, los glucocorticoides y los inhibidores de la mTOR son los que se asocian con una mayor alteración del metabolismo lipídico. También los inhibidores de la calcineurina pueden causar dislipidemia. Entre estos últimos, el uso de ciclosporina se asocia con una mayor incidencia de dislipidemia que el tratamiento con tacrolimus⁴.

No hay guías clínicas específicas para el tratamiento de la dislipidemia en los pacientes trasplantados. Las recomendaciones para estos pacientes son las del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, de la población general (tabla V)¹³.

El primer paso en el tratamiento ha de ser la dieta, que incluye la reducción de la ingesta de grasas saturadas y la recomendación de evitar el sobrepeso.

En cuanto al tratamiento farmacológico, el grupo de elección son las estatinas, cuyo uso se asocia con una reducción de la mortalidad en la población general con dislipidemia y una disminución del riesgo de complicaciones cardiovasculares en los trasplantados renales. En el trasplante hepático se ha comprobado

TABLA V Recomendaciones terapéuticas de la hipercolesterolemia

Nivel de riesgo	Objetivo	Inicio dieta	Valorar fármacos
Alto ^a	cLDL < 100 mg/dl (opcional < 70)	cLDL > 100 mg/dl	cLDL > 100 mg/dl
Moderado-alto ^b	cLDL < 130 mg/dl	cLDL > 130 mg/dl	cLDL > 130 mg/dl
Moderado ^c	cLDL < 130 mg/dl	cLDL > 130 mg/dl	cLDL > 160 mg/dl
Bajo ^d	cLDL < 160 mg/dl	cLDL > 160 mg/dl	cLDL > 190 mg/dl

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

^aCardiopatía isquémica, enfermedad arteriosclerótica, diabetes, riesgo > 20% a 10 años.

^b2+ factores de riesgo* (riesgo a 10 años: 10-20%).

^c2+ factores de riesgo* (riesgo a 10 años < 10%).

^d0-1 factores de riesgo*.

*Tabaquismo, hipertensión arterial, edad (varones > 45 años; mujeres > 55 años), historia familiar de cardiopatía isquémica prematura.

Adaptada del NECP ATP-III¹³.

la eficacia de la pravastatina y la atorvastatina en el tratamiento de la dislipidemia. Debe tenerse en cuenta que la mayoría de las estatinas se metaboliza a través del citocromo P450 3A4, igual que ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus. Esta interacción puede aumentar la vida media de las estatinas y, por tanto, el riesgo de miositis y rabdomiolisis. Por ello, se recomienda comenzar por la dosis más baja y aumentarla, en caso de que no se alcancen los objetivos terapéuticos. En principio, las estatinas de elección son la pravastatina, que se elimina a través de la excreción renal, y la fluvastatina, que se metaboliza por el CYP2C9.

Si no se alcanzan los objetivos terapéuticos con las estatinas, su combinación con ezetimiba puede conseguir un mayor descenso de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Sin embargo, en la población general, este mayor descenso de las concentraciones de cLDL no se ha asociado con una mayor disminución del riesgo de complicaciones cardiovasculares.

El gemfibrozil causa un menor efecto sobre las concentraciones de cLDL que las estatinas, pero reduce de forma más eficaz las concentraciones de triglicéridos y aumenta los valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). La niacina reduce las concentraciones de cLDL y aumenta los de cHDL, pero produce importantes efectos secundarios. La colestiramina se tolera mal y es poco eficaz de forma aislada; además, podría unirse a los inmunosupresores en la luz intestinal y reducir su absorción.

En los pacientes con dislipidemia debe intentarse reducir o interrumpir el tratamiento esteroideo y los inhibidores de la mTOR (sirolimus y everolimus). La sustitución de ciclosporina por tacrolimus también se ha asociado con una moderada mejoría del perfil lipídico. Por último, el uso de micofenolato mofetil puede permitir reducir la dosis de tacrolimus o ciclosporina, con un efecto favorable sobre la dislipidemia⁸.

Obesidad

La obesidad es un conocido factor de riesgo cardiovascular, asociado con una peor supervivencia tras el trasplante hepático. Forma parte del síndrome metabólico que, a su vez, se asocia con un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares y una peor evolución de la hepatitis C. Entre los fármacos inmunosupresores, los principales causantes de obesidad son los esteroides. Entre los inhibidores de la calcineurina, la ciclosporina se asocia con una mayor ganancia ponderal (resultados propios, no publicados), aunque este efecto puede ser debido al uso de mayores dosis de esteroides en los pacientes trasplantados tratados con ciclosporina.

La primera recomendación para los pacientes obesos debe ser un cambio de los hábitos de vida: aumento de la actividad física y reducción de la ingesta. Además, debe reducirse de la forma más rápida que sea posible el tratamiento esteroideo.

El orlistat se ha utilizado en el tratamiento de la obesidad en un pequeño grupo de receptores de trasplante hepático. El fármaco se toleró bien y se siguió de una pérdida de peso (aunque no fue estadísticamente significativa) y una reducción significativa de la circunferencia de la cintura¹⁴.

Tabaquismo

El tabaquismo, además de ser un importante factor de riesgo cardiovascular, se asocia con un aumento del riesgo de neoplasia de novo y un mayor riesgo de complicaciones vasculares del injerto hepático¹⁵. La incidencia de complicaciones arteriales del injerto es menor en los pacientes que dejan de fumar. Por todo ello, el abandono del tabaco es uno de los pilares fundamentales en el control del riesgo cardiovascular.

Otros factores de riesgo cardiovascular

Además de los factores clásicos de riesgo cardiovascular, hay una serie de factores emergentes cuya asociación con las complicaciones cardiovasculares en la población general se ha identificado en un número creciente de estudios. Estos factores de riesgo apenas se han estudiado en los pacientes trasplantados.

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva es un marcador sérico de inflamación. Sus concentraciones séricas se han correlacionado con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. Las estatinas, además de reducir las concentraciones séricas de cHDL, reducen los valores séricos de proteína C reactiva. Se ha postulado que parte de su eficacia en la reducción del riesgo cardiovascular puede ser debida a su capacidad para el control de este otro factor de riesgo cardiovascular.

Ácido úrico

Hay una correlación entre las concentraciones séricas de ácido úrico y la presencia de complicaciones cardiovasculares, incluso con valores de ácido úrico considerados dentro de la normalidad. En parte, puede ser mediado a través de un aumento de los valores de presión arterial¹⁶. Por otro lado, la hiperuricemia es una complicación frecuente en los pacientes trasplan-

tados, ya que los inhibidores de la calcineurina reducen su excreción renal. No obstante, no hay pruebas científicas que justifiquen el tratamiento con allopurinol, tanto en la población general como en los pacientes trasplantados.

Homocisteína

La hiperhomocisteinemia se asocia en la población general con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. En los pacientes trasplantados es frecuente la hiperhomocisteinemia, en relación con la insuficiencia renal¹⁷. El tratamiento con ácido fólico reduce las concentraciones de homocisteína, tanto en la población general como en los pacientes trasplantados con hiperhomocisteinemia. Sin embargo, no hay datos concluyentes acerca del potencial beneficio con suplementos de ácido fólico o vitamina B₁₂ sobre el riesgo cardiovascular.

Conclusiones

Las complicaciones cardiovasculares son frecuentes tras el trasplante hepático, en buena medida como consecuencia del efecto de los fármacos inmunosupresores sobre los factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento de estos factores de riesgo debe basarse en el cambio del estilo de vida (eliminación del tabaquismo, aumento de la actividad física y seguimiento de una dieta). En algunos casos, las modificaciones del tratamiento inmunodepresor pueden ayudar a controlar mejor estos factores de riesgo. Por último, debe utilizarse el tratamiento farmacológico que sea preciso cuando las medidas anteriores no sean suficientes.

Bibliografía

1. Guckelberger O, Byram A, Klupp J, Neumann UP, Glanemann M, Stockmann M, et al. Coronary event rates in liver transplant recipients reflect the increased prevalence of cardiovascular risk-factors. *Transplant Int.* 2005;18:967-74.
2. Mells G, Neuberger J. Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation*. 2007;83: 1141-50.
3. Volk ML, Hernandez JC, Lok AS, Marrero JA. Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:1515-20.
4. Lucey MR, Abdelmalek MF, Gagliardi R, Granger D, Holt C, Kam I, et al. A comparison of tacrolimus and cyclosporine in liver transplantation: effect on renal function and cardiovascular risk status. *Am J Transplant*. 2005;5:1111-9.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC-7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
6. Belli LS, De Carlis L, Rondinara G, Alberti AB, Bellati G, De Gasperi A, et al. Early cyclosporine monotherapy in liver transplantation: a 5-year follow-up of a prospective, randomized trial. *Hepatology*. 1998;27:1524-9.
7. Neal DAJ, Gimson AES, Gibbs P, Alexander GJM. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl*. 2001;7:533-9.
8. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Girala M, Gomez-Manero N, Pardo F, et al. Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:414-20.
9. Hiesel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4:583-95.
10. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl*. 2002;8:708-13.
11. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transpl*. 2005;19: 291-8.
12. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, Cienfuegos JA, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with diabetes mellitus. *Transplant Proc*. 2003;35:1877-9.
13. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>.
14. Cassiman D, Roelants M, Vandenplas G, Van der Merwe SW, Martens A, Libbrecht L, et al. Orlistat treatment is safe in overweight and obese liver transplant recipients: a prospective, open label trial. *Transplant Int*. 2006;19:1000-5.
15. Pungapong S, Manzarbeitia C, Ortiz J, Reich DJ, Araya V, Rothstein KD, et al. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2002;58:2-7.
16. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1181-21.
17. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Beloqui, Pardo F, Cienfuegos JA, et al. Hyperhomocysteinemia in liver transplant recipients: prevalence and multivariate analysis of predisposing factors. *Liver Transpl*. 2000;6:614-8.
18. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant*. 2002;2:807.