

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

Optimización de la supervivencia a largo plazo del paciente trasplantado

Santiago Tomé Martínez de Rituerto

Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Introducción

El trasplante hepático (TH) es considerado hoy en día como el procedimiento terapéutico de elección para el tratamiento de la enfermedad hepática terminal en todas sus categorías. Al principio de su aplicación el éxito del trasplante era juzgado por sus resultados a 1 año; sin embargo, esto se cambió rápidamente a tasas de supervivencia a 5 años y ahora, en estos momentos, nos manejamos con supervivencias que superan, en la mayoría de los grupos, los 10 y 15 años. En el informe correspondiente al año 2010 de la memoria de la Organización Nacional de Trasplantes, las supervivencias a largo plazo se sitúan a 10, 15 y 20 años en el 61, 52 y 45%, respectivamente (fig. 1)¹. Similares informes pueden obtenerse de los registros europeos y americanos, donde entre el 40 y el 60% de los pacientes están vivos 10 años después de la primera cirugía realizada. Esta realidad era claramente diferente 20 años atrás, donde la proporción de enfermos vivos a 10 años era tan sólo del 16%²⁻⁴. Estos buenos resultados se deben a la conjunción de una mejor selección de enfermos, mejora de la cirugía, así como una mejor prevención del fallo primario del órgano, del rechazo agudo y crónico, y un tratamiento más apropiado de la recurrencia de la enfermedad que llevó al trasplante. El objetivo ahora es que nuestros pacientes disfruten de una esperanza de vida similar a la población general.

El análisis del margen de mejora en la supervivencia a largo plazo es de particular interés por varios motivos. Los enfermos trasplantados están en un escenario distinto, muchos de ellos se encuentran separados por la distancia del centro trasplantador y después de algunos años, muchos se sienten bien y se corta, en cierta forma, aquel vínculo tan

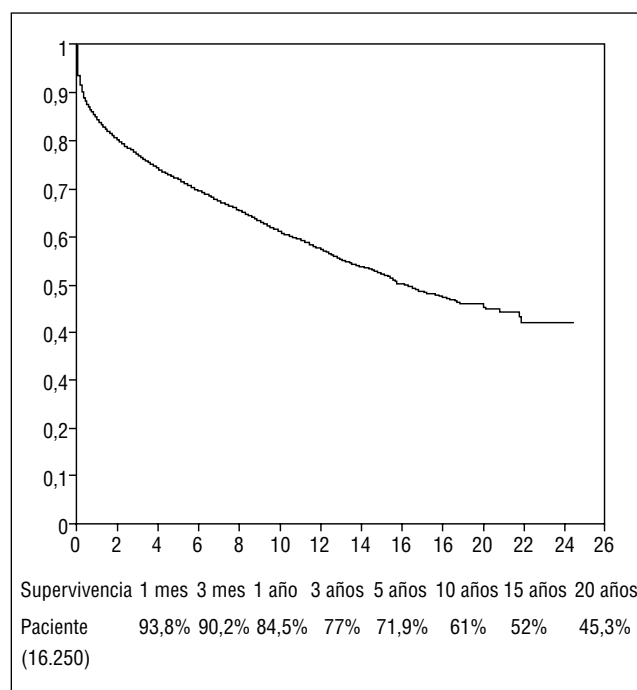


Figura 1 Supervivencia de trasplante hepático en España. Datos de la ONT.

estrecho que se establecía entre el paciente y el médico de trasplantes. En consecuencia, una buena parte de la asistencia de estos enfermos pasa a ser manejada fundamentalmente por su médico de familia. Además, no conocemos con detalle qué es lo que está sucediendo con estos enfermos en estos periodos tan alejados del trasplante; esto se debe, fundamentalmente, a la escasez de estudios que pormenoriza-

Correo electrónico: santiagotomemar@yahoo.es

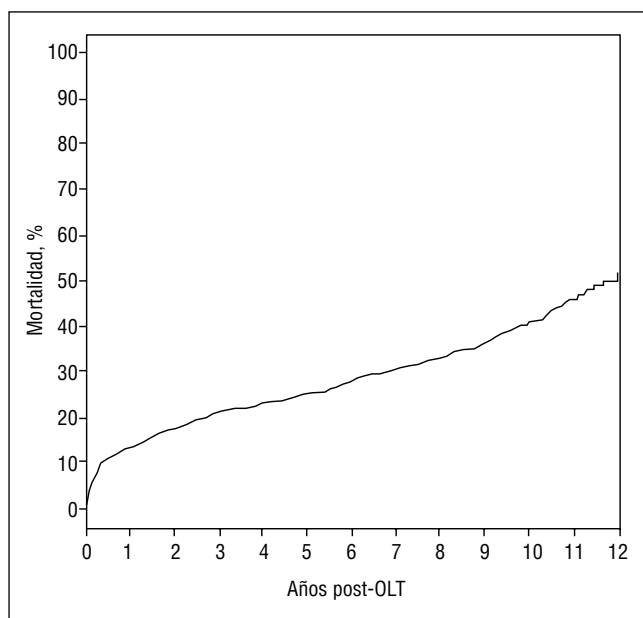


Figura 2 Patrón trimodal de mortalidad después del trasplante hepático. OLT: trasplante hepático ortotópico. Tomada de Watt et al⁵.

damente analicen las causas de la muerte. La supervivencia sigue un patrón temporal específico con una curva trimodal: un incremento llamativo de las muertes durante el primer año seguido de un ascenso no intenso hasta el décimo año y, a partir de ese momento, un nuevo incremento acusado de la mortalidad (fig. 2)⁵. Un análisis reciente del registro americano demuestra que un 15% de las causas de muerte en el trasplantado a largo plazo es desconocido⁶. Este estudio, sin embargo, confirma los hallazgos de otros estudios unicéntricos, donde los problemas cardiovasculares y el cáncer son las causas principales de muerte en los supervivientes más allá de 10 años⁴⁻⁸. La morbilidad se concentra en problemas no relacionados con el injerto; así, por ejemplo, se estima que la insuficiencia renal se multiplica por 3, el síndrome metabólico se multiplica entre 2 y 3, y la incidencia de cáncer entre 2 y 4 veces más que la población no trasplantada⁹. Por tanto, es verosímil que la mejoría en la supervivencia tenga que venir de la mano de la intervención múltiple sobre todas estas causas. En las siguientes líneas analizaremos en detalle algunas de estas situaciones que no se relacionan con la disfunción del órgano, pero sí confieren riesgo y se encuentran asociadas a un descenso de la supervivencia.

Disfunción renal

El desarrollo de la disfunción renal se ha convertido en un problema mayor después del trasplante. Las biopsias renales realizadas en estos enfermos y tratados con inhibidores de la calcineurina demuestran un grado variable de fibrosis intersticial, atrofia tubular, hialinosis arteriolar, esclerosis y colapso de glomérulos. Estos cambios pueden ser atribuidos no sólo al tratamiento con anticalcineurínicos, sino también a la hipertensión arterial (HTA) y diabetes, tan comunes en

estos enfermos¹⁰. Ojo et al¹¹, en un estudio del registro americano pudieron cuantificar que a 36 meses postrasplante, un 16,5% de los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido desarrollaba insuficiencia renal, y de ellos un 29% requería diálisis o trasplante renal. En este estudio, un 18% de los pacientes sometidos a TH desarrollaba insuficiencia renal cuando era evaluado a 5 años; con la tasa alcanzada en el trasplante intestinal era una de las tasas más altas. Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de ésta se encontraban la edad avanzada, el sexo femenino, la infección por virus de la hepatitis C (VHC), la hipertensión, la diabetes y el fallo renal agudo en el postoperatorio. Hay que destacar que los enfermos que desarrollan insuficiencia renal tenían 5 veces más mortalidad¹¹. Un estudio previo de la Universidad de Dallas ya había demostrado el incremento de mortalidad relacionado con el desarrollo de insuficiencia renal y, además, la asociación de ésta con previo deterioro de la función renal pretrasplante. Los enfermos trasplantados con síndrome hepatorenal presentan una incidencia de insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal terminal de un 8 y un 11% frente a un 4 y un 4% de los enfermos que son trasplantados sin la presencia de este síndrome¹². ¿Qué puede hacerse por estos enfermos que desarrollan enfermedad renal postrasplante? Las actuaciones deben dirigirse hacia un adecuado control de todos los cofactores que se encuentran implicados: un adecuado control de la diabetes, la hipertensión arterial, así como la minimización del daño que acompaña a la inmunosupresión. En este sentido se deben señalar los beneficios de la sustitución parcial o total de la medicación anticalcineurínica por fármacos con otro perfil vascular, como mofetil micofenolato o rapamicina, sobre todo cuando la sustitución se lleva a cabo tempranamente¹³⁻¹⁵.

Síndrome metabólico y morbilidad cardiovascular

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones constituidas por obesidad, hipertensión, hiperlipidemia e intolerancia a la glucosa, cuyo denominador común es la resistencia insulínica. El análisis de cada uno de estos componentes merece un especial apartado en el TH.

Obesidad

Es un problema mayor en las sociedades del primer mundo y el TH tiene un impacto directo sobre ella. En una gran cohorte de enfermos se ha podido ver que un 21,6% de los pacientes no obesos antes del trasplante se hacen obesos en los 2 años siguientes al trasplante y los que ya tenían sobrepeso antes del trasplante tienen poca probabilidad de modificar esta tendencia^{16,17}. La incidencia de obesidad postrasplante, con un índice de masa corporal (IMC) > 30, se estima entre un 24 y un 30%. Los factores identificados que se consideran predictivos en su desarrollo son la edad mayor de 50 años y el sobrepeso antes del trasplante. El impacto que la obesidad tiene sobre la morbilidad ha sido evaluado por Nair et al¹⁸. Estos autores identificaron que los pacientes obesos presentan una tasa de mala función primaria y mortalidad más alta en los 2 primeros años.

La morbilidad en este estudio se incrementaba a un 27% y la mortalidad a los 5 años ascendía a un 28% en estos pacientes obesos. Las consecuencias negativas de la obesidad incluyen incremento de la osteoartritis, apnea del sueño y, sobre todo, aumento en la incidencia de diabetes y, consecuentemente, del síndrome metabólico incluyendo enfermedad renal y cardiovascular. El manejo de esta complicación incluye un tratamiento multidisciplinar. Hay pocas referencias del tratamiento farmacológico, y la cirugía en obesos mórbidos todavía tiene que definir su papel en cuanto a los momentos para implantarse como en las diferentes opciones quirúrgicas¹⁹.

Diabetes

La intolerancia a la glucosa es un fenómeno frecuente en los pacientes candidatos a trasplante. En este sentido sabemos que antes del trasplante entre un 4 y un 15% de los enfermos son diabéticos, y hasta un 60-80% son intolerantes a la glucosa. Mientras una pequeña proporción de enfermos mejora el metabolismo hidrocabonado después del trasplante, muchos desarrollarán una diabetes de nuevo comienzo o bien permanecerán diabéticos como hasta entonces²⁰⁻²². En la misma línea que la obesidad, los factores predictivos de desarrollo de diabetes en el periodo postrasplante son el IMC y la diabetes pretrasplante. La infección por el VHC y los bolos de metilprednisolona son factores de riesgo independientes para el desarrollo de diabetes de nuevo comienzo²². Habitualmente, el paciente trasplantado es tratado con múltiples fármacos que alteran la sensibilidad a la insulina. Mientras que los corticoides inducen resistencia a la insulina, los fármacos anticalcineurínicos disminuyen la secreción de insulina por toxicidad directa a la célula beta-pancreática. Comparados los 2 anticalcineurínicos habitualmente utilizados en el TH, una revisión de Cochrane confirma la asociación de la utilización de tacrolimus con la presencia de diabetes de novo dependiente de la insulina²³. No se ha podido definir una influencia positiva o negativa de los inhibidores mTOR sobre la incidencia y el curso de la diabetes postrasplante²⁴. La diabetes puede, sin duda, afectar a la morbimortalidad postrasplante. En un estudio realizado por Thuluvath et al²⁵ se ha indicado que los pacientes trasplantados diabéticos frente a los no diabéticos tenían una mayor incidencia de episodios cardíacos (el 48 frente al 24%), infecciones mayores (el 41 frente al 25%), infecciones menores (el 28 frente al 5%), trastornos neurológicos (el 22 frente al 9%) y neuropsiquiátricos (el 22 frente al 6%).

Los objetivos terapéuticos de la diabetes en esta población de pacientes no deben diferir de la población general²⁶. Los pacientes con una hemoglobina glucosilada > 6,5% deben iniciar tratamiento. Se deben mantener como objetivos terapéuticos una glucemia posprandial < 180 y un Hb A1c < 7. La educación dietética así como la modificación en el estilo de vida (ejercicio y pérdida de peso) deben incluirse como actuaciones iniciales. La ganancia de peso y la hipoglucemia son menos comunes con las biguanidas que con las sulfonilureas o tiazolidindionas. La metformina no debería utilizarse en casos de insuficiencia renal debido al riesgo de acidosis láctica. Al igual que en la población general, se debe realizar una examen de retina anual así como

cribado de proteínas en orina y los cuidados propios del pie diabético.

Hiperlipidemia

La hiperlipidemia mixta (2a, 2b y 4) es un patrón bastante común después del trasplante. La etiología es multifactorial; mientras los corticoides aumentan la secreción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), la ciclosporina impide la excreción de LDL a la bilis por inhibir la 26-hidroxilasa^{27,28}. Comparados los 2 anticalcineurínicos, tacrolimus y ciclosporina A, algunos estudios han mostrado un mejor perfil lipídico en los pacientes tratados con tacrolimus que en los que reciben ciclosporina. Cuando se realizó la conversión de ciclosporina a tacrolimus, en un estudio²⁹, las medias de descenso en las cifras de colesterol y triglicéridos fueron de 251 a 202 mg/dl y de 300 a 207 mg/dl, respectivamente. El sirolimus se asocia con la elevación de valores de ApoCIII, los cuales inhiben a la lipoproteína lipasa y, por ahí, induce la aparición de hiperlipidemia. Esta acción es particularmente intensa cuando se asocian sirolimus y ciclosporina³⁰. Si el colesterol y los triglicéridos se encuentran elevados parece indicado un fármaco inhibidor de HMG CoA. Las estatinas parecen tolerarse bien después del trasplante. Se ha comunicado una ligera disminución de valores de ciclosporina cuando se administraba simultáneamente con estatinas³¹. La no utilización de la vía a través del P450 hace que la pravastatina haya sido la más utilizada. La hipertrigliceridemia suele responder al aceite de pescado (omega 3). Hasta dosis de 4.000 mg/día parecen seguras. Se ha señalado que a estas dosis puede haber un mayor riesgo de sangrado y en algunos enfermos pueden subir los valores de LDL^{32,33}.

Hipertensión arterial

La hipertensión no es un hallazgo común en los candidatos a trasplante, pero tempranamente después de éste es un hecho que afecta a la gran mayoría de los pacientes. Hipervolemia, fármacos anticalcineurínicos, los cuales reducen la liberación de vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina), y alternativamente produciendo un incremento en la liberación de vasoconstrictores como tromboxano y endotelina, parecen las causas más comunes³⁴⁻³⁶. La hipertensión es menos frecuente en los pacientes tratados con tacrolimus que en los tratados con ciclosporina. Además se incrementa de forma significativa con el sobrepeso y la insuficiencia renal³⁷. Análisis detallados de la verdadera incidencia de HTA después del trasplante indican que a 3-5 años del trasplante hasta un 50% de los enfermos son hipertensos. Aproximadamente un 58% precisó un solo fármaco para su control, mientras que un 30% de ellos precisó 2 fármacos y un 10% precisó 3 fármacos³⁸. Neal et al³⁹ han comunicado que un 46% de los pacientes responde al amlodipino y de los que no lo hacen la mayoría (84%) responde a lisinopril. No se encuentran establecidos unos límites de presión arterial para los pacientes postrasplante; sin embargo, una cifra razonable, < 130/80, se ha sugerido para los enfermos con diabetes, insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular conocida, lo cual englobaría a la mayoría de enfermos para trasplante⁴⁰.

Enfermedad coronaria

La incidencia de enfermedades cardiovasculares es particularmente alta después del trasplante. La evaluación del candidato a TH se encuentra además lastrada por una incidencia de enfermedad coronaria desconocida, que afecta a casi un tercio de los enfermos aun en ausencia de diabetes^{41,42}. Actualmente se considera que todos los componentes del síndrome metabólico son predictivos de enfermedad cardiovascular central y periférica, y entre estos componentes se incluye también el hígado graso, que no deja de ser una expresión más de la resistencia periférica a la insulina y, por tanto, ha de tenerse en cuenta⁴³. La probabilidad de desarrollar cardiopatía isquémica es más alta en la población de trasplantados hepáticos que en la población general (el 11 frente al 7%)⁴⁴. En este sentido ha sido comunicado un aumento del riesgo de sucesos cardíacos (3,07; intervalo de confianza [IC], 1,98-4,53) y muertes de origen cardiovascular (2,56; IC, 1,52-4,05) cuando se compara con controles de la misma edad y sexo que la población general.

Cáncer

La incidencia de cáncer después del TH se ha estimado entre un 3-15%, afectando a esta población de enfermos de 3 a 5 veces más que la población general. La aparición de cáncer no parece ser uniforme a lo largo del tiempo. Mientras en los primeros 5 años después del trasplante se ha estimado entre un 5-15%, la incidencia aumenta a 13-26% y 16-42% a 10 y 20 años postrasplante, respectivamente^{5,45-47}. Las tasas más altas registradas se encuentran relacionadas con cáncer de piel no melanoma (3-70 veces) y linfoma (8-29 veces).

Los factores de riesgo asociados incluyen el hábito de fumar, el consumo de alcohol, la enfermedad inflamatoria intestinal y la edad avanzada. Se ha podido observar una relación entre la aparición de cáncer de territorio orofaríngeo y pulmón y la cirrosis alcohólica⁴⁶⁻⁴⁹. El registro de tumores de Cincinnati, al igual que otros estudios, revela que la incidencia de tumores comunes (mama, cáncer de cérvix y próstata) es similar a la población general; sin embargo aparecen antes, son más agresivos y tienen peor pronóstico⁵⁰⁻⁵². La incidencia de cáncer colorrectal se ha asociado clásicamente a enfermedad inflamatoria relacionada a colangitis esclerosante; sin embargo, la incidencia de esta entidad parece estar también aumentada en pacientes sin esta indicación⁵³. La implantación temporal de los tumores también parece ser distinta. Los tumores de piel tienden a aparecer tempranamente, 19 meses postrasplante, linfomas, cáncer de pulmón y cáncer de piel no basaliomas se desarrollan más tarde, de 27-47 meses, y por último el cáncer de cabeza y cuello así como el cáncer de colon son de aparición aún más tardía, entre 61 y 50 meses postrasplante⁵⁴.

Mención aparte merece la aparición de PTLT (enfermedad linfoproliferativa postrasplante). Se trata de un conjunto de trastornos linfoproliferativos, mayormente linfomas de célula B, que engloban un amplio rango de enfermedades, desde condiciones que recuerdan a la mono-

nucleosis infecciosa hasta linfomas no hodgkinianos de alto grado. La incidencia es del 1,5% a 5 años y la población pediátrica es la más afectada. Los pacientes seronegativos frente al virus de Epstein-Barr que han recibido un órgano seropositivo son los que se encuentran más frecuentemente afectados, aunque otros factores como la infección por citomegalovirus, VHC, alcohol y autoinmunidad también han sido implicados^{55,56}. El tratamiento ideal se encuentra por definir, aunque la reducción de la inmunosupresión, sobre todo en lesiones iniciales, el tratamiento antiviral en los pacientes seronegativos y la utilización de anticuerpos anti-CD20 parecen ser eficaces^{57,58}.

En la vigilancia del cáncer de los enfermos trasplantados es frecuente omitir reglas básicas del seguimiento. Un estudio bastante alarmante indicaba que sólo el 40% de los enfermos trasplantados ha realizado un seguimiento dermatológico, examen de la cavidad oral o una mamografía en los 2 años siguientes al trasplante, un 11% había realizado un examen ginecológico y tan sólo un 50% de ellos una sigmoidoscopia o colonoscopia⁵⁹. En este sentido, en un informe preliminar, Herrero et al han apuntado la utilidad de los programas de vigilancia con aumento de la supervivencia a corto plazo^{43,60}.

Conclusión

La mortalidad a largo plazo se encuentra relacionada con causas objetivas que se centran en la esfera cardiovascular y el cáncer. Hay margen de mejoría que se debe dirigir hacia la identificación precoz y la vigilancia, así como margen de maniobra en la terapéutica inmunosupresora y la optimización del tratamiento de las enfermedades asociadas. Es importante implicar a toda la cadena asistencial que se ocupa del enfermo trasplantado, tanto en la vigilancia como en el entrenamiento para el adecuado manejo de todas estas enfermedades que conducen al deterioro de la supervivencia.

Bibliografía

1. Memoria 2010. Disponible en: <http://www.ONT.es>
2. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*. 2010;10:1003-19.
3. Disponible en: <http://www.eltr.org>
4. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplant*. 2003;9:1231-43.
5. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*. 2010;10:1420-7.
6. Lucey M, Harper AM, Eickhoff. Why patients die after liver transplantation. *Hepatology*. 2011;54:4 Suppl:651A.
7. Jain A, Reyes J, Kashyap R, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg*. 2000;232:490-500.
8. Gelson W, Hoare M, Vowler SD, Gibbs P, Alexander G. The pattern of late mortality in liver transplant recipients in the United Kingdom. *Transplantation*. 2011;91:1240-4.

9. Åberg F, Isoniemi H, Höckerstedt K. Long-term results of liver transplantation. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2011;100:14-21.
10. Pillebout E, Nochy D, Hill G, et al. Renal histopathological lesions after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am J Transplant*. 2005;5:1120-9.
11. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349:931-40.
12. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation*. 2001;72:1934-9.
13. Pontón C, Vizcaino L, Tomé S, Otero E, Molina E, Castroagudín JF, et al. Improvement of renal function after conversion to mycophenolate mofetil combined with low-level calcineurin inhibitor in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Transplant Proc*. 2010;42:656-9.
14. Karie-Guigues S, Janus N, Saliba F, Dumortier J, Duvoux C, Calmus Y, et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. *Liver Transpl*. 2009;15:1083-91.
15. Castroagudín JF, Molina E, Romero R, Otero E, Tomé S, Varo E. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Liver Transpl*. 2009;15:1792-7.
16. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg*. 1998;4:285-96.
17. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005;18:461-6.
18. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 2002;35:105-9.
19. Watt KD, Charlton M. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. *J Hepatol*. 2010;53:199-206.
20. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol*. 1996;25:64-71.
21. Moon J, Barbeito R, Faradji RN, Ganynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: long-term follow up. *Transplantation*. 2006;82:1625-8.
22. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation*. 2001;72:1066-72.
23. Haddad E, McAlister VC, Renoug E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18:CD005161.
24. Vodenik B, Rovira J, Campistol JM. Mammalian target of rapamycin and diabetes: what does the current evidence tell us? *Transplant Proc*. 2009;41:S31-8.
25. John P, Thuluvath P. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl*. 2002;8:708-13.
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:S13-61.
27. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transpl*. 2001;7:S13-21.
28. Muñoz SJ. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transpl Surg*. 1995;5 Suppl 1: 29-38.
29. Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, Braitman LE, Levin S, Muñoz SJ. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001;7:93-9.
30. Trotter J, Wachs ME, Trouillot TE, Bak T, Kugelmas M, Kam I, et al. Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver transplant recipients occurs with concomitant cyclosporine but not tacrolimus. *Liver Transpl*. 2001;7:401-8.
31. Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs*. 2003;63:367-78.
32. McKenney J, Sica D. Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. *Pharmacotherapy*. 2007;27:715-28.
33. Watson PD, Joy PS, Nkonde C, Hessen SE, Karalis DG. Comparison of bleeding complications with omega-3 fatty acids + aspirin + clopidogrel versus aspirin + clopidogrel in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009;104:1052-4.
34. Gonwa T, Mendez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S, et al. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation*. 2003;75:1213-20.
35. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with cardiovascular events. *Liver Transpl*. 2007;13:1109-14.
36. Textor S. De novo hypertension after liver transplantation. *Hypertension*. 1993;22:257-67.
37. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB, Alexander GJ. Mechanisms of hypertension after liver transplantation. *Transplantation*. 2005;79:935-40.
38. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg*. 2002;183:595-9.
39. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB, Byrne CD, Alexander GJ. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation*. 2004;77:748-50.
40. Chobanian A, 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.
41. Carey WD, Dumot JA, Pimentel RR, Barnes DS, Hobbs RE, Henderson JM, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation*. 1995;59:859-64.
42. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, De Luca L, Gafoor S, Blei A, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol*. 2006;98:178-81.
43. Neal D, Tom BD, 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.
44. Johnston S, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2002;73:901-6.
45. Åberg F, Pukkala E, Höckerstedt K, et al. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transpl*. 2008;14:1428-36.
46. Herrero JI. De novo malignancies following liver transplantation: impact and recommendations. *Liver Transpl*. 2009;15 Suppl 2:S90-4.

47. Herrero JI, Pardo F, D'Avola D, Alegre F, Rotellar F, Iñarrairaegui M, et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl.* 2011;17:402-8.
48. Herrero JI, Lucena JF, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, et al. Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy. *Am J Transplant.* 2003;3:1407-12.
49. Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, Youk A, Marsh G, Reyes J, et al. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation.* 1998;66:1193-200.
50. Penn I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg.* 1996;2:52-9.
51. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation.* 2009;87:1347-59.
52. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:2355-61.
53. Sint Nicolas J, De Jonge V, Steyerberg EW, et al. Risk of colorectal carcinoma in post-liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2010;10:868-76.
54. Sánchez EQ, Marubashi S, Jung G, Levy MF, Goldstein RM, Molmenti EP, et al. De novo tumors after liver transplantation: a single-institution experience. *Liver Transpl.* 2002;8:285-91.
55. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation.* 2005;80:S254-64.
56. Loren AW, Porter DL, Stadtmauer EA, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:145-55.
57. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004;4:222-30.
58. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, et al. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8:212-8.
59. Zeldin GA, Maygers J, Klein A, Thuluvath PJ. Vaccination, screening for malignancy, and health maintenance of the liver transplant recipient. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:148-50.
60. Herrero JI, Alegre F, Quiroga J, et al. Usefulness of a program of neoplasia surveillance in liver transplantation. A preliminary report. *Clin Transplant.* 2009;23:532-6.