

**DETERMINACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DEL RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES POSTRASPLANTE  
HEPÁTICO, DE LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL INSTITUTO  
DE CARDIOLOGÍA**

**Ana Madeleine Barrera López**

**Lina Patricia Vargas Nieto**

**Edgar Camilo Barrera Garavito**

**Nelcy Rodríguez**

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología  
Departamento de Medicina Interna e Investigaciones  
Universidad Del Rosario  
Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia Julio de 2016

**DETERMINACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DEL RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES POSTRASPLANTE  
HEPÁTICO, DE LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL INSTITUTO  
DE CARDIOLOGÍA**

INVESTIGADORAS

Ana Madeleine Barrera López

Lina Patricia Vargas Nieto

RESIDENTES MEDICINA INTERNA TERCER AÑO

TUTOR TEMÁTICO

Dr. Edgar Camilo Barrera Garavito

TUTOR METODOLOGICO:

Dra. Nelcy Rodríguez

Investigación institucional postgrado

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología

Universidad Del Rosario

### Responsabilidad Institucional:

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## Agradecimientos:

A los internos institucionales de la Fundación Cardioinfantil:

Sebastián Quintero Montealegre

Cristian David Rodríguez Miranda

Omar David Zuleta Zuleta

Por su colaboración en la recolección de la base de datos

A la Fundación Cardioinfantil y al grupo de investigación institucional, por facilitarnos el acceso a la historia clínica, especialmente en formato físico, además, de abrirnos las puertas para nuestra formación como internistas.

Dedicatoria:

Dedicamos este trabajo, a todos nuestros pacientes y en especial, a aquellos que han tenido la bendición de recibir un trasplante.

*“Estamos aquí para añadir lo que podemos a la vida, no para sacar lo que podemos de la vida.”*

William Osler (1849-1919)

<b>TABLA DE CONTENIDO</b>	<b>Pág.</b>
1. Resumen -----	11
2. Introducción	
2.1. Planteamiento del Problema -----	13
2.2. Justificación del proyecto -----	14
3. Marco teórico -----	15
4. Objetivos -----	22
5. Hipótesis -----	22
6. Metodología	
6.1. Tipo y diseño general del estudio -----	23
6.2. Población de referencia y muestra -----	23
6.3. Definiciones de las variables -----	24
6.4. Materiales y Métodos -----	27
6.5. Procedimiento para garantizar aspectos éticos -----	27
7. Resultados -----	28
8. Discusión -----	37
9. Limitaciones del estudio -----	39
10. Conclusiones -----	40
11. Cronograma -----	41
12. Presupuesto -----	42
13. Referencias -----	43
14. Anexos -----	45

## **Lista de tablas y gráficas**

### Tablas

1. Tabla 1 Escalas de riesgo cardiovascular.
2. Tabla 2 Definiciones de las variables del estudio.
3. Tabla 3 Características demográficas de la Población pretrasplante.
4. Tabla 4 Categorías para cada factor de riesgo.
5. Tabla 5 Comportamiento Riesgo cardiovascular.
6. Tabla 6 Clasificación 8vo comité AHA hipertensión Pacientes no hipertensos.
7. Tabla 7 Indicación terapia estatina alta intensidad Guías ATP IV.
8. Tabla 8 Tipo de Inmunosupresión.

### Figuras

1. Figura 1 Causas de exclusión

### Grafica

1. Distribución por edad

### Anexos

1. Escalas de Framingham y ASCVD usadas para cálculo riesgo cardiovascular
2. Base de datos
3. Análisis univariado ATP4
4. Análisis univariado ATP3
5. Control de sesgos, ATP 3 y ATP 4 población 70 pacientes
6. Análisis univariado PAD (presión arterial diastólica) y PAS (presión arterial sistólica)
7. Análisis univariado Hipertensión Arterial
8. Análisis univariado Diabetes Mellitus
9. Análisis univariado LDL (Low Density lipoprotein)
10. Análisis univariado HDL (High Density lipoprotein)
11. Análisis univariado CT (Colesterol Total)

12. Análisis univariado TG (Triglicéridos)
13. Análisis univariado Tabaquismo
14. Análisis univariado IMC (Índice de Masa Corporal)
15. Análisis univariado Depuración creatinina
16. Análisis descriptivo de cada variable, con los 164 pacientes y los 70 que tenían datos completos.
17. Análisis univariado de cada variable independiente, con los 70 pacientes que tenían datos pre y postrasplante. Control de sesgos.

## **ABREVIATURAS:**

AHA: American Heart Association

ASCVD: Atherosclerotic cardiovascular disease

ATP IV: Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Heart Association Task Force on Practice Guidelines: “the Pooled Cohort Equations”

ATP III: Guía para el cálculo de riesgo cardiovascular de Framingham

OMS: Organización mundial de la salud

IAM: Infarto agudo de miocardio

ECV: Evento cerebro vascular

DM: Diabetes mellitus

NODAT: New onset diabetes after transplantation

EPOS: Enfermedad obstructiva crónica

FA: Fibrilación auricular

AFLP: Síndrome anti fosfolípido

TA: Tensión arterial

HTA: Hipertensión arterial

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

LDL: Low Density lipoprotein

HDL: High Density lipoprotein

CT: Colesterol Total

TG: Triglicéridos

IMC: Índice de Masa Corporal

HMG CoA reductasa: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa

NASH: Esteatopatía no alcohólica

CBP: Cirrosis biliar primaria

CBS: Cirrosis biliar secundaria

CEP: Colangitis esclerosante primaria

VHA: Virus hepatitis A

VHB: Virus de hepatitis B

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular

CV: Cardiovascular

ENT: Enfermedades no transmisibles

TX: Trasplante

STATA 12: Software utilizado para el análisis de datos

FCI- IC: Fundación Cardioinfantil – instituto de cardiología

PAHO/WHO: Organización panamericana de la salud / organización mundial de la salud

## 1. Resumen

**Introducción:** El trasplante hepático es una opción terapéutica para enfermedad hepática avanzada cada vez más frecuente en Colombia. La supervivencia del 80% a 5 años conlleva a un aumento del riesgo cardiovascular y de eventos cardiovasculares, por esta razón esta investigación determina el comportamiento del riesgo cardiovascular en los pacientes con trasplante hepático de la Fundación Cardioinfantil.

**Diseño:** Se realizó un estudio observacional de tipo longitudinal, estimando el riesgo cardiovascular pre trasplante y a los tres años post, basado en escala Framingham y ASCVD (Atherosclerotic cardiovascular disease).

**Métodos:** Se determinó el comportamiento de factores de riesgo: hipertensión, diabetes, tabaquismo, perfil lipídico y peso en el mismo periodo de tiempo. La recolección de datos fue mediante revisión de historia clínica, seguimiento consulta externa y llamada telefónica. El análisis de los datos fue univariado, con el test de Mann – Whitney y el software STATA 12.

**Resultados:** Se revisaron 326 historias de las cuales se incluyeron 164. El riesgo cardiovascular pre trasplante se estimó en 78 pacientes, 9,7 % y 6,2% basado en escala Framingham y ASCVD respectivamente. EL riesgo post trasplante se estimó en 136 pacientes, 12,9 y 9,2%, Framingham y ASCVD respectivamente, con un incremento significativo,  $p = 0.034$ , en la estimación por escala Framingham. También se observó un aumento en hipertensión (12% pre y 34% post,  $p = 0.0001$ ), diabetes (18 % pre y 34% post,  $p = 0.0007$ ), triglicéridos (promedio pre 124 mg/dl, post 174 mg/dl,  $p = 0.0001$ ), Los cambios en peso, índice masa corporal y colesterol LDL no presentan variación estadísticamente significativa.

**Conclusión:** Existe un aumento del riesgo cardiovascular a tres años en pacientes post trasplante hepático, estadísticamente significativo, principalmente secundario a hipertensión, diabetes e hipertrigliceridemia. El aumento es mayor a lo descrito en la población general, y similar a otros pacientes trasplantados, en un periodo de 5 años.

**Términos MeSH:** Trasplante hepático, Riesgo, Enfermedad cardiovascular

## **ABSTRAC**

**Introduction:** Liver transplantation is an therapeutic option increasingly common in Colombia for advanced liver disease. The survival of 80% at 5 years leads to an increased cardiovascular risk and cardiovascular events, for this reason this research determines the behavior of cardiovascular risk in patients with liver transplant Cardioinfantil Foundation.

**Design:** An longitudinal study was conducted, estimating cardiovascular risk pretransplant and after three years, based on Framingham and ASCVD scales (Atherosclerotic cardiovascular disease).

**Methods:** The behavior of risk factors: hypertension, diabetes, smoking status, lipid profile and weight was determined and were recorder in the same period. Data collection was done by reviewing of medical records, outpatient monitoring and phone call. The data analysis was univariate, with the Mann - Whitney and STATA 12 software was used.

**Results:** 326 stories were reviewed of which 164 were included in the analysis. The pretransplant cardiovascular risk was estimated in 78 patients, 9.7% and 6.2% based on scales ASCVD and Framingham scales respectively. The post transplant risk was estimated in 136 patients, 12.9 and 9.2%, Framingham and ASCVD respectively, with a significant increase,  $p = 0.034$  in Framingham scale estimation. a increase in blood pressure (12% pre and 34% post,  $p = 0.0001$ ), diabetes (18% pre and 34% post,  $p = 0.0007$ ), triglycerides (average pre 124mg / dl, post 174 mg / dl,  $p$  was also observed 0.0001). Changes in weight, body mass index and LDL cholesterol were not statistically significant variation.

**Conclusion:** There is an increased cardiovascular risk in patients three years after transplantation statistically significant, mainly secondary to hypertension, diabetes and hypertriglyceridemia. The increase is larger as described in the general population, and similar to other transplant patients over a period of 5 years.

**MeSH:** Liver Transplantation, Risk, Cardiovascular Diseases

## 2. INTRODUCCION

### 2.1 Planteamiento del problema

El trasplante hepático, sigue siendo el mejor tratamiento para la enfermedad hepática avanzada, mejorando la supervivencia de estos pacientes en más del 80% a 6 años<sup>1</sup>. Sin embargo, la población trasplantada ha comenzado a mostrar complicaciones médicas a largo plazo. Los pacientes que se someten a un trasplante de hígado tienen dos veces mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (IAM fatal y no fatal, ACV) en comparación con la población no trasplantada<sup>2</sup>, esto posiblemente explicado por que al igual que en la población general, el riesgo de desarrollar la enfermedad cardiovascular aumenta con los factores de riesgo ya conocidos, sin embargo, después del trasplante, se plantea una nueva condición fisiológica hemodinámica, bioquímica y los factores relacionados con la inmunosupresión.

Aunque algunos pacientes trasplantados pueden eventualmente alcanzar tolerancia del injerto sin inmunosupresión, lo cual es raro, la mayoría de estos paciente requieren continuar la inmunosupresión durante toda la vida del injerto<sup>3</sup>. Posterior a esto, se empiezan a conocer las complicaciones relacionadas al trasplante. Actualmente, la principal causa de muerte post trasplante, se relacionan con el rechazo del injerto. El segundo lugar lo ocupa el mayor riesgo de desarrollar tumores malignos (hematológicos, cáncer de piel y gastrointestinales) y en tercer lugar las complicaciones cardiovasculares<sup>4</sup>.

Múltiples factores de riesgo están relacionados a este fenómeno, por un lado, están todos los factores de riesgo clásicos de la población general, como la edad avanzada, el sexo masculino, los antecedentes de tabaquismo, índice de masa corporal elevado, diabetes mellitus, hipertensión arterial, sumados a los factores emergentes, proteína C-reactiva, lipoproteína, fibrinógeno, y homocisteína asociados con el riesgo de ECV; Por otro lado, otros riesgos relacionados con la etiología de la cirrosis hepática y el manejo inmunosupresor en el pos trasplante que tienen que ser considerados, ya que la enfermedad hepática de origen criptogénico, NASH<sup>5</sup>, alcohol y virus hepatitis C parece estar relacionado con un aumento del riesgo cardiovascular<sup>2</sup>.

El manejo inmunosupresor actual, incluye una combinación de un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), junto con corticosteroides, mofetil micofenolato o sirolimus, y se han asociado tanto con la exacerbación de enfermedades sistémicas y metabólicas pre – existentes y la aparición de novo en post trasplante, como lo son hipertensión arterial, la diabetes mellitus, síndrome metabólico y daño renal<sup>6</sup>.

El riesgo cardiovascular descrito en estudios internacionales, en población trasplantada, oscila entre el 29.6% y el 40%<sup>7-8</sup>. Comparando con la población en general, se describe un 10% de riesgo cardiovascular, calculado por escala de Framingham<sup>9</sup>, con una prevalencia del 13.4% de hipertensión arterial, 8.1% de diabetes mellitus, 12% hipercolesterolemia y 22% tabaquismo<sup>10</sup>.

## *2.2 Justificación del proyecto*

Los pacientes post trasplante hepático tienen un mayor riesgo de muerte cardiovascular y de eventos isquémicos en comparación con la población sin trasplante de similares características<sup>11</sup>. Otros autores, han estimado el riesgo cardiovascular, entre el 9 % a los 5 años post trasplante<sup>6</sup> y del 13.6% a 10 años, lo cual es consistente con una categoría de bajo riesgo en la escala de Framingham<sup>12</sup>.

Entonces, la combinación de las complicaciones de la inmunosupresión y la recurrencia de la subyacente enfermedad hepática, entre otros, se traduce en aumento de la morbimortalidad en los pacientes post trasplante. Por lo tanto, la reducción de los factores de riesgo cardiovascular, la supresión o erradicación de las infecciones específicas, mejoría de la vigilancia del cáncer y la prevención o el tratamiento de enfermedades hepáticas recurrentes, mejoran la morbimortalidad post trasplante.

Por otro lado, la literatura disponible en la actualidad, proviene de estudios en población trasplantada en Estados Unidos y Europa. En Colombia, no disponemos de estudios que establezcan la relación del trasplante con el riesgo cardiovascular, su incidencia o prevalencia, ni que evalúen si los factores de riesgo, adicional a los descritos y relacionados al trasplante, que se relacionan de igual manera en nuestra población.

### 3. MARCO TEORICO

Según la OMS<sup>13</sup>, Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Se clasifican en: hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita, miocardiopatías, y se definen según la OMS así:

- **La cardiopatía coronaria:** enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco (miocardio).
- **Las enfermedades cerebrovasculares:** enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro.
- **Las arteriopatías periféricas:** enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan los miembros superiores e inferiores.
- **La cardiopatía reumática:** lesiones del miocardio y de las válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática, una enfermedad causada por bacterias denominadas estreptococos.
- **Las cardiopatías congénitas:** malformaciones del corazón presentes desde el nacimiento.
- **Las trombosis venosas profundas y embolias pulmonares:** trombos formados en la extremidades inferiores que pueden desprenderse (embolo) por múltiples causas y llegar a la circulación pulmonar y allí ocasionar obstrucción al flujo sanguíneo pulmonar.

**Epidemiológicamente según la OMS<sup>13</sup>** define a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de defunción en todo el mundo. Cada año mueren más personas por alguna de estas enfermedades que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2008 murieron 17,3 millones de personas por enfermedades cardiovasculares, lo cual representa el 30% de las defunciones registradas en el mundo. De esas defunciones, aproximadamente 7,3 millones se debieron a cardiopatías coronarias, y 6,2 millones a accidentes cerebrovasculares. Las enfermedades cardiovasculares afectan a los países de ingresos bajos y medios: más del 80% de las defunciones por esta causa se producen en esos países, y afectan casi por igual a hombres y mujeres. De aquí a 2030, casi 23,6 millones de personas morirán por alguna enfermedad cardiovascular, principalmente por cardiopatías y accidentes cerebrovasculares. Se prevé que estas enfermedades sigan siendo la principal causa de muerte. Además 9.4 millones y medio de muertes, es decir, el 16,5% de las muertes anuales, son atribuibles a la hipertensión. Esto incluye el 51% de las muertes por AVC y el 45% de las muertes por cardiopatía coronaria.

**Revisando la epidemiología de nuestro país<sup>14</sup>** se conoce que en la actualidad, el infarto, la trombosis, la hipertensión y la diabetes están en la lista de las 10 principales causas de mortalidad en Colombia, lo cual pone al país frente a una epidemia de las enfermedades cardiovasculares – ECV. Según la Organización Mundial de la Salud, en el perfil epidemiológico de países de 2011, la tasa de mortalidad de Colombia por cada 100 mil habitantes para ECV y diabetes es de 166,7 para mujeres y de 205,9 para hombres. Pese a la magnitud de las cifras, el país cuenta con una ventana de oportunidad de diez años para prevenir y controlar la aparición de nuevos casos.

Las ECV fueron la causa de muerte de 60.000 colombianos en 2011, por lo que uno de cada tres fallecimientos en el país tuvo ese origen durante ese año. Y junto al infarto de miocardio para 2011 este fue el responsable de la muerte de 29.000 colombianos, afectado en su mayoría a los hombres, con 16.000 casos. Lo anterior significa que en ese año murieron, en promedio, 80 personas al día a causa de esta enfermedad.

Las tasas de mortalidad por 100 mil habitantes de infarto entre 2005 y 2010 más elevadas se registraron en los departamentos de Tolima (84,53), Caldas (81,72), Quindío (74,53), Risaralda (70,50), Huila (68,17), Cundinamarca (64,74), Antioquia (63,58), Santander (62,44), Valle del Cauca (59,72), Meta (59,43), Magdalena (58,82), Atlántico (54,83), Norte de Santander (54,54), Cesar (53,03), Arauca (52,43), Sucre (52,28), Boyacá (52,18) y Caquetá (49,51).

En cuanto a la diabetes, el comportamiento de la morbimortalidad ha logrado prender las alarmas de las autoridades sanitarias del país. De acuerdo a datos de la encuesta nacional de salud 2007 (ENS 2007), su prevalencia en Colombia en la población entre 18 a 69 años era de 3,5%. En el año 2010, murieron en Colombia 6.859 personas por esta causa, cifra que representó el 3,4% del total de muertes en el país y ubica a esta entidad como una de las primeras diez causas de muerte en el país. La mortalidad por esta enfermedad es mayor en la zona central del país<sup>14</sup>.

**Definición factor de riesgo:** Al hablar de riesgo, se invoca un concepto clínico y, al hacer referencia a factores de riesgo, se implica una relación estadística dentro de un contexto epidemiológico<sup>15</sup>. Tales factores, son todas aquellas condiciones anormales que se asocian con una probabilidad aumentada de padecer una enfermedad<sup>16</sup>.

**Factor de riesgo cardiovascular<sup>17</sup>:** Un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) es una característica biológica o un hábito o estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer o de morir a causa de una enfermedad cardiovascular en aquellos individuos que lo presentan. Precisamente, al tratarse de una probabilidad, la ausencia de los factores de riesgo no excluye la posibilidad de desarrollar una ECV en el futuro, y la presencia de ellos tampoco implica necesariamente su aparición.

Los principales factores de riesgo pueden ser *no modificables* (edad, género, factores genéticos/historia familiar) o *modificables*, precisamente los de mayor interés, ya que en ellos cabe actuar de forma preventiva: hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y sobrepeso/obesidad (particularmente la obesidad abdominal o visceral). Estos son los denominados *factores de riesgo mayores e independientes*, y son los que tienen una asociación más fuerte con la ECV, siendo muy frecuentes en la población en general.

**Las clasificaciones de riesgo**, proporcionan un método económico y eficiente para clasificar las personas identificando las de alto riesgo cardiovascular, quienes necesitan tratamiento e intervenciones de prevención secundaria y las personas de bajo riesgo a quienes sólo será necesario darles consejería y educación sobre estilos de vida adecuados<sup>18</sup>.

La mayoría de las tablas de riesgo cardiovascular, derivan del estudio Framingham, el cual se ha validado en poblaciones de diferentes características, tanto desde el punto de vista étnico como de situaciones geográficas, pero no en poblaciones concretas, ejemplo, pacientes en pos trasplante.

Son muchas las escalas de estratificación que se conocen hasta el momento, enumeraremos algunas para su conocimiento:

**Tabla 1. Escalas de riesgo cardiovascular**

<b>ESCALA</b>	<b>REFERENCIA</b>	<b>SOFTWARE</b>
<b>Reynolds Risk Score</b>	19	<b>Web Framingham</b>
<b>D'Agostino: Estudio Framingham</b>	20	<b>Web Framingham</b>
<b>Q RISK 2 (2008)</b>	21	<b>Qrisk2</b>

<b>GRACE Risk Model - (2006)</b>	22	<b>GRACE Risk Model - (2006)</b>
<b>UKPDS RISK (2004)</b>	23	<b>Web del UKPDS study</b>

Y más recientemente, “the Pooled Cohort Equations”, propuestas en el año 2013 en la *ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Heart Association Task Force on Practice Guidelines*, para el cuál, se designaron 3 grupos de trabajo, examinados por la evidencia científica sobre la evaluación del riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica inicial (ASCVD), para desarrollar o recomendar un enfoque para la evaluación cuantitativa de los riesgos, refinar la evaluación del riesgo en la práctica clínica con el uso de metodología de la revisión sistemática<sup>24</sup>.

## **ENFERMEDAD ATEROESCLEROTICA CARDIOVASCULAR<sup>25</sup>**

Las enfermedades cardiovasculares junto con el cáncer, la diabetes y las enfermedades pulmonares crónicas, se identifican en su conjunto como enfermedades no trasmisibles (ENT), las cuales han mostrado un rápido aumento, y son la principal causa de muerte en el mundo. De acuerdo con los análisis del OMS los ECV son la principal causa de muerte en Colombia. Para el periodo 1998-2011, la muerte por ECV correspondió al 23,5%, siendo el 2011 el año de la más alta proporción de fallecimientos por ECV (25,4%) en la población en general.

## **HIPERTENSION ARTERIAL**

La hipertensión (TA >140/90) está presente en 45-75 % de los pacientes después de un trasplante hepático. Está asociada con múltiples factores, entre ellos los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), enfermedad renal crónica (ERC) preexistente o su empeoramiento y la obesidad<sup>26</sup>. La ciclosporina específicamente, está relacionada con el 58-82 % de los casos<sup>27</sup>. La incidencia baja al 31 – 38% en los pacientes tratados con tacrolimus, diferentes mecanismos explican lo anterior, dentro de los cuales se describen la liberación de renina, disminución en la filtración glomerular y mayor reabsorción de sodio en los túbulos renales por estímulo de los receptores de la

angiotensina II en el musculo liso vascular, inducen vasoconstricción por la reducción de la prostaciclina y la producción de óxido nítrico<sup>28</sup> y aumento del tromboxano y la liberación de endotelina<sup>29</sup>.

## **DISLIPIDEMIA**

La dislipidemia 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. Se presenta en el 51-66 % de los pacientes postrasplante<sup>30 31</sup>. La etiopatogenia es multifactorial (factores dietéticos, obesidad, inhibidores de la calcineurina -en mayor medida la ciclosporina - 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>32</sup>. Es probable que el impacto de la hiperlipidemia y demás factores de riesgo cardiovascular se hagan evidentes con seguimientos más prolongados.

Sirolimus aumenta la actividad de la lipasa del tejido adiposo y disminuye la actividad de la lipoproteína lipasa, lo que resulta en aumento de la síntesis hepática de triglicéridos y aumento de la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)<sup>33</sup>. Los glucocorticoides aumentan la actividad de la acetil-CoA carboxilasa, sintetasa de ácidos grasos libres y la HMG CoA reductasa, dando lugar a VLDL elevado, el colesterol total y los triglicéridos y la reducción de la lipoproteína de alta densidad (HDL)<sup>34</sup>. La ciclosporina reduce la conversión de colesterol a sales biliares y disminuye la actividad de la lipoproteína lipasa, lo que resulta en un aumento de VLDL y LDL<sup>35</sup>. Tacrolimus tiene efectos similares a la ciclosporina, pero se asocia con una menor prevalencia de hiperlipidemia, Por lo tanto, parece que el sirolimus y glucocorticoides se asocian con mayores tasas de dislipidemia en comparación con la ciclosporina y el tacrolimus.

## **DIABETES**

La prevalencia de la diabetes en general es tan alta como 31-38 % en la población post- trasplante<sup>36</sup>. Nueva aparición la diabetes se encuentra en 13-28 % de los receptores de trasplante de hígado más de 1 año después del trasplante. Los pacientes con diabetes mellitus post-trasplante tienen un número más alto episodios de rechazo de agudos, así como complicaciones infecciosas, cardíacas y neurológicas. Múltiples factores de riesgo desempeñan un papel en el desarrollo de la diabetes después del trasplante hepático. El sexo masculino<sup>37</sup>, la infección por citomegalovirus durante el primer año después del trasplante de hígado ha demostrado estar asociado al desarrollo de diabetes. También se ha encontrado relación con la hepatitis C en receptores positivos. La base patogénica de esta asociación puede ser un aumento en la resistencia a la insulina en la hepatitis C positivos. Además, el virus de la hepatitis C puede infectar a las células B pancreáticas humanas y disminuir directamente la liberación de insulina. Los medicamentos inmunosupresores afectan directamente la incidencia de la diabetes. Los corticosteroides dan como resultado un aumento dosis-dependiente en el riesgo de desarrollo de diabetes después del trasplante a través de un aumento en la gluconeogénesis y la inducción de resistencia a la insulina. Al comparar tacrolimus y ciclosporina, los meta- análisis muestran una mayor incidencia de diabetes de nueva aparición en los pacientes tratados con tacrolimus en comparación con ciclosporina (17 frente a 10 %).

## **EL SOBREPESO Y LA OBESIDAD**

Son complicaciones frecuentes en el seguimiento a largo plazo del paciente con trasplante hepático, con tasas que varían entre un 15 y 40%<sup>38</sup>. El período de máxima ganancia es el primer año, estabilizándose a partir del tercer año pos trasplante. 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 pos trasplante, con gran rapidez.

El tejido adiposo, es el sitio de producción de un gran número de moléculas inflamatorias y hormonas<sup>39</sup>. Estas hormonas (adipoquinas) están asociados con el metabolismo energético, metabolismo de la glucosa y de los lípidos, la función cardiovascular, la inmunidad, y están estrechamente vinculados a la obesidad. Los niveles anormales de estos marcadores, ya sea individualmente o en combinación se han asociado con diversos grados de mayor riesgo de síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares en la población general<sup>40</sup>. Estas mismas hormonas y marcadores inflamatorios afectan y son afectados por la función hepática y la fibrosis<sup>41</sup>. Después del trasplante hepático, se afectan los niveles y la función de adipoquinas. Los corticosteroides son conocidos por estimular la liberación de leptina y tacrolimus, puede disminuir la adiponectina sérica.

La insuficiencia renal es una complicación frecuente después del trasplante hepático, y tanto la adiponectina y la leptina se metabolizan y se excretan, al menos en parte, a nivel renal<sup>36</sup>.

## 4. OBJETIVOS

### General

Determinar el comportamiento del riesgo cardiovascular en los pacientes con trasplante hepático de la Fundación Cardioinfantil a los 3 años post trasplante.

### Específicos

- Determinar los factores de riesgo que se relacionan con aumento del riesgo cardiovascular en el postrasplante hepático.
- Estadificar riesgo cardiovascular pretrasplante.
- Conocer si la estadística internacional respecto a factores de riesgo cardiovascular en población con trasplante hepático, se correlaciona con nuestros datos.
- Comparar la medición del riesgo cardiovascular de las escalas de Framingham ATP III versus ASCVD.

## 5. HIPÓTESIS

Existe un aumento en el riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados hepáticos, mayor al descrito en la literatura en la población general, secundario a factores de riesgo particulares de esta población como son: medicamentos inmunosupresores, complicaciones infecciones, rechazo agudo y/o crónico, comorbilidades,

Por lo anterior, queremos responder, inicialmente, con éste trabajo de investigación, la siguiente **pregunta:** ¿Cuál es el comportamiento del riesgo cardiovascular en pacientes llevados a trasplante hepático de la fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología?

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 Tipo y diseño general del estudio:

Estudio observacional de tipo longitudinal, en el que se evaluó las variables que infieren en el riesgo cardiovascular antes y después de 3 años de trasplante, a todos los pacientes con trasplante hepático que cumplieron los criterios de inclusión. Se calculó el riesgo cardiovascular estimado por las escalas de riesgo Framingham ATP III, escala con la que se ha medido el riesgo en los diferentes estudios publicados al respecto, y la recientemente publicada, escala ASCVD “the Pooled Cohort Equations” sugerida por la guía ATP IV, antes y 3 años después del trasplante (en cualquier momento, una vez se cumplan los 3 años). *Ver Anexo 1*

### 6.2 Población de referencia y muestra:

#### **Población:**

*Universo:* Paciente receptores de trasplante hepático.

*Población elegible:* Pacientes con trasplante hepático en la FCI-IC

*Población estudio:* Todo paciente que cumpla con los criterios de inclusión.

### 6.3 Tamaño de la muestra:

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes trasplantados desde el 29 octubre del 2005 hasta el 19 noviembre del 2012, para un total de 326 pacientes. De estos, se excluyeron 29 pacientes por trasplante dual, para un total de 297 pacientes con trasplante hepático únicamente, de los cuales se excluyó 133 pacientes que no cumplían los criterios de inclusión, para un total de 164 pacientes.

### 6.4 Criterios inclusión y exclusión

#### **Criterios de inclusión:**

- ✓ Pacientes > de 18 años
- ✓ Trasplante realizado en la FCI – IC
- ✓ Pacientes que completen mínimo 3 años de seguimiento

**Criterios de exclusión:**

- ✓ Pacientes con trasplante dual (renal y hepático)

6.5 Definición de Variables

**Tabla 2. Definiciones de las variables**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA
<b>DEL PACIENTE</b>			
<b>Trasplante - Fecha</b>	Tiempo, determinado por el día, el mes y el año en la realización de primer trasplante (en caso de que aplique segundo trasplante hepático).	Cuantitativa / Continua	día,mes y año
<b>Sexo</b>	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Cualitativa/ Nominal	0: Masculino 1: Femenino
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta la fecha del primer o segundo trasplante (en caso de que aplique).	Cuantitativa / Continua	Años
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de una o más enfermedades, además de la enfermedad primaria (Cirrosis) .	Cualitativa / Nominal	0: Ninguna 1: Respiratorias (EPOC/ASMA) 2: Tiroideas (Hipotiroidismo) 3: Cardiovasculares (FA) 4: Reumatológicas (Esclerodermia, AFLP) 5: Dislipidemia 6: Cancer (hepatocarcinoma) 7: Otras (Colelitiasis, Vértigo, Colon irritable) 8: Retrasplante
<b>Colesterol total (CT), LDL, HDL, TG pre y postrasplante</b>	Prueba de laboratorio tomada en el estudio pretrasplante (antes del trasplante) y postrasplante (posterior al trasplante), en cualquier momento despues de 3 años de trasplante.	Cuantitativa / Continua	mg/dl
<b>PAS y PAD pre y pos</b>	Valor de presión arterial sistólica y diastólica tomado en el estudio pretrasplante y 3 años postrasplante.	Cuantitativa / Nominal	mmHg
<b>Hipertension Arterial</b>	Es una elevación mantenida de la tensión arterial por encima de 140 mm Hg de presión sistólica y de 90 mm Hg de presión diastólica pretrasplante	Cuantitativa / Nominal	1: Si 0:No

	y 3 años postrasplante		
<b>Tratamiento HTA</b>	Medicamentos utilizados como manejo antihipertensivo pretrasplante y 3 años postrasplante	Cuantitativa / Nominal	1: Si 0:No
<b>Diabetes mellitus</b>	Es un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina	Cuantitativa / Nominal	1: Si 0: No
<b>Tabaquismo</b>	Consumo de cigarrillo o derivados del mismo, pretrasplante y 3 años postrasplante	Cuantitativa / Continua	1: Si 0: No
<b>Talla</b>	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo, tomado en el estudio pretrasplante y 3 años postrasplante.	Cuantitativa/ Continua	Centímetros
<b>Peso</b>	Es la medición de la masa corporal del individuo, tomada de estudio pretrasplante y 3 años postrasplante	Cuantitativa/ Continua	Kilogramos
<b>IMC</b>	Medida de asociación entre el peso y la talla del individuo. Tomado en el estudio pretrasplante y 3 años postrasplante	Cuantitativa / Continua	kg/m2
<b>Creatinina/Bun</b>	Prueba de laboratorio en sangre que establecen la función renal, creatinina (es el resultado de la degradación de la creatina, que es un componente de los músculos) y BUN (medida indirecta de nitrógeno ureico en sangre). Medida pretrasplante y 3 años postrasplante	Cuantitativa / Continua	mg/dl
<b>Depuración de Creatinina</b>	Corresponde a la cantidad de mililitros filtrados por los riñones en un minuto, calculada a través de la fórmula Gault Crookft. Calculada en pretrasplante y 3 años postrasplante	Cuantitativa / Continua	ml/min
<b>Etiología del trasplante</b>	Es la causa (motivo) que llevo al paciente a cirrosis e indico el trasplante hepático.	Cualitativa / Nominal	0: Falla Hepática aguda de origen no autoinmune 1: falla hepática aguda de origen autoinmune 2: Hepatitis C 3: Hepatitis B combinada (A) 4: Alcohólica 5: Criptogénica 6: Hepatitis autoinmune 7: CBP 8: CEP 9: Hemocromatosis 10: Hepatitis B 11: CBSecundaria 12: Rechazo al

			injerto 13: NASH 14: Colangiocarcinoma biliar 15: Síndrome de Budd Chiari
<b>Inmunosupresion 3er Año de trasplante</b>	Medicamentos utilizados una vez realizado el trasplante para inhibir la respuesta inmune organo contra huesped y prevenir rechazo. Se toman los medicamentos utilizados 3 años postrasplante.	Cualitativa/ Nominal	0: Si 1: No
<b>Inhibidores de Calcineurina</b>	Medicamentos inmunomoduladores selectivos que inhibe la actividad de la enzima fosfatasa de calcineurina, en diferentes niveles, permitiendo por esta vía modificar la activación de las células T. Uso a los 3 años postrasplante.	Cuantitativa / Continua	0: No tiene 1: Ciclosporina 2: Tacrolimus
<b>M-TOR</b>	Medicamento de tipo proteína serina-treonina cinasa, controlar varias funciones celulares, incluso la multiplicación y la supervivencia de las células, se une con la rapamicina. Uso a los 3 años postrasplante.	Cuantitativa / Continua	0: No tiene 1: Sirolimus 2: Everolimus
<b>Micofenolato</b>	Medicamento que inhibe la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir, de forma no competitiva, la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Uso a los 3 años postrasplante.	Cuantitativa / Continua	0 : No tiene 1: <1500mg 2: >1500 mg
<b>Corticoides</b>	Medicamentos con fin inmunosupresor. Uso a los 3 años postrasplante.	Cuantitativa / Continua	0: No tiene 1: 2.5 a 7.5 mg 2: 7.6 a 30 mg 3: 31 a 100 mg
<b>SCORE DE RIESGO CARDIOVASCUAR</b>			
<b>Framingham</b>	En un score que se utiliza para establecer el riesgo coronario aproximado que tiene un paciente de sufrir a los 10 años. Calculo realizado pretrasplante y 3 años postrasplante	Cuantitativa / Continua	Porcentaje
<b>ATP IV</b>	Es un score de que estima el riesgo de sufrir infarto de miocardio a 10 años. Calculado pretrasplante y 3 años postrasplante	Cuantitativa / Continua	Porcentaje

## 6.6 Materiales y Métodos

Se elaboró un instrumento (*Ver anexo 2*) para la recolección de datos, en Excel.

Con los datos de los pacientes trasplantados, se buscó en el sistema y en físico, las historias clínicas, además de la revisión del históricos de laboratorios en Athenea (software institucional para el reporte de paraclínicos) de cada paciente.

En los casos de los pacientes que no tenían los datos completos, se intentó su consecución con llamadas telefónicas, sin embargo, no se lograron obtener datos adicionales por desconocimiento o por fallecimiento de los mismos. Además se asistió a consulta externa de seguimiento post trasplante realizada por gastroenterología, pero los pacientes no asistían al control programado o no portaban la historia clínica antigua del trasplante en ese momento, limitando la consecución de todos los datos faltantes. Por lo tanto, se analizaron las variables independientes con el número de pacientes que tuviesen los datos.

Se evaluó con histograma la normalidad de las variables. Los datos obtenidos no tuvieron distribución normal, por ello utilizó el test de Mann Whitney.

Se realizó un análisis descriptivo de la población además de un análisis univariado, tomando cada variable independiente antes y después del trasplante.

Los datos se analizaron por medio del software stata 12.

### 6.6.1 Calidad de los datos, Control de Sesgos y Errores

Así mismo, como control de sesgos, se hizo una descripción general y análisis univariado con los 70 pacientes que tenían todos los datos para cálculo de riesgo cardiovascular pre y post trasplante.

## 6.7 Procedimiento para garantizar aspectos éticos

Por la metodología adoptada, que era totalmente histórica y anonimizada, y sin contacto directo con pacientes, se considera como un estudio sin riesgo ético, según lo estipulado en

la resolución 8430 de octubre 4 de 1993 que rige en el territorio colombiano, ajustado a recomendaciones internacionales de investigación clínica .

## 7. RESULTADOS

Las características demográficas de la población, se resumen en la tabla 3, y el análisis univariado en la tabla 4.

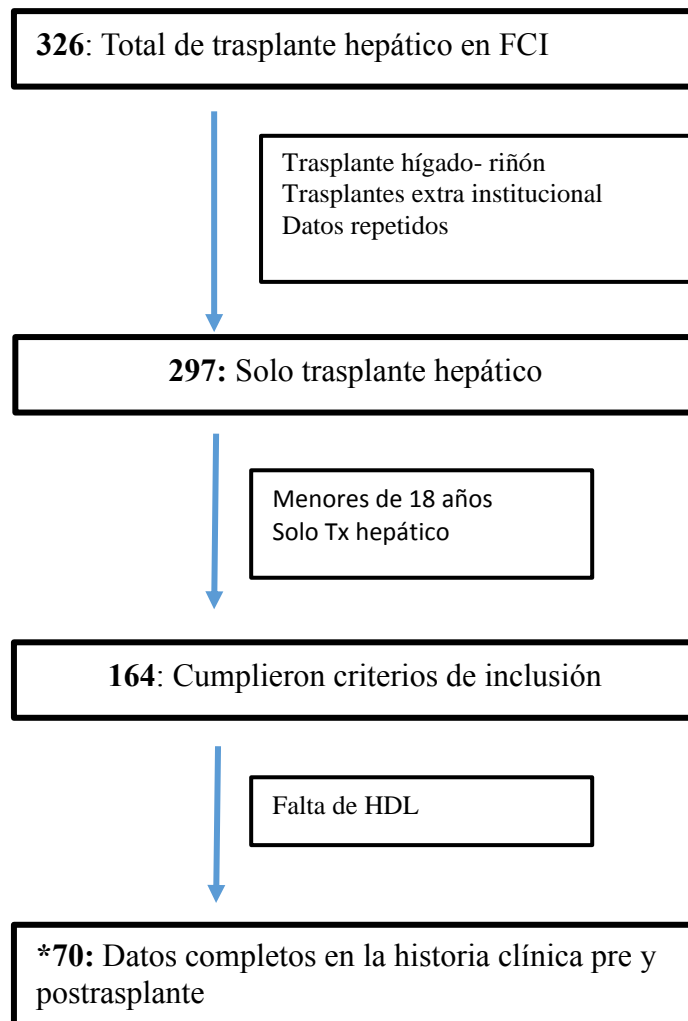


Figura 1. Causas de exclusión  
\*Control de Sesgos

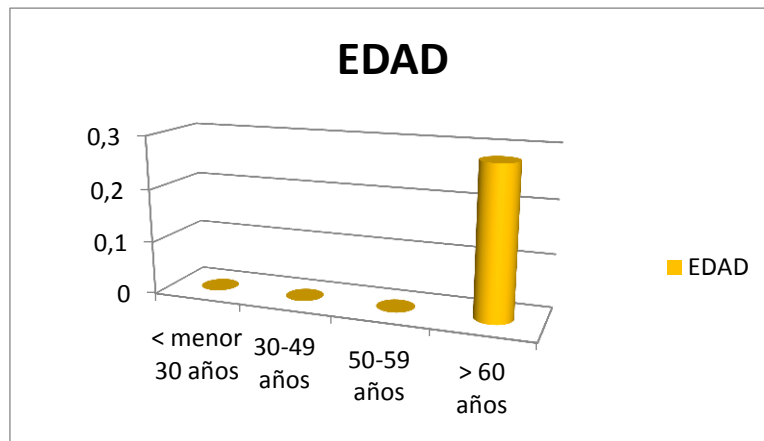
**Tabla 3. Características demográficas de la Población pre trasplante**

<b>Variable</b>	<b>%</b>	
<b>Edad</b>	<30 años	9.7
	30 a 49 años	32.93
	50 a 59 años	29.27
	> 60 años	28
<b>Sexo</b>	Femenino	55
	Masculino	45
<b>Comorbilidades</b>	No	74.39
	Dislipidemia	32.66
	Otras	31.66
	Retrasplante	12
	Hipotiroidismo	10
	Hepatocarcinoma	6
	Reumatológicas +	4
	Fibrilación auricular	3
	Respiratorias **	0.5
	<b>Causa Trasplante</b>	Autoinmune
CEP		15.72
Alcohólica		14
CBP		11.33
VHB +A		7.6
Criptogénica		5.78
VHB		5.78

	*Otras	< 5
--	--------	-----

\*\*Respiratorias: (EPOC/ASMA), +Reumatológicas: (Esclerodermia, AFLTP), Dislipidemia, otras: (Colelitiasis, Vértigo, Colon irritable) \*Otras: Falla Hepática aguda de origen no autoinmune, falla hepática aguda de origen autoinmune, Hepatitis C, Hemocromatosis, CB Secundaria, NASH, Colangiocarcinoma biliar, Síndrome de Budd Chiari

La edad estuvo entre los 19 y 71 años, promedio de 50 años, el 55% fueron mujeres, el 26% tenían alguna comorbilidad, la principal, dislipidemia (32%), y las principales causas de trasplante fueron cirrosis autoinmune, colangitis esclerosante primaria y alcohólica.



**Tabla 4. Categorías para cada factor de riesgo**

		<b>PRETRASPLANTE</b>		<b>POSTRASPLANTE</b>	
		No.	%	No.	%
<b>HTA</b> n 164	SI	20	12	56	34
	NO	144	88	108	66
<b>DM</b> n 164	SI	30	18	57	34
	NO	134	82	107	66
<b>Fuma</b> n 164	SI	46	28	3	1.83
	NO	118	72	161	98.17
<b>PAS mmHg</b>	<b>Promedio</b>	162	112*	164	123*
<b>Normal</b>	<129	135	83	106	64
<b>PreHta</b>	130-139	16	10	33	20
<b>Hta</b>	>140	11	7	25	15
<b>CT (mg/dl)</b>	<b>Promedio</b>	163	183*	145	188*
	>200	41	25	49	34
	< 200	122	75	96	66
<b>LDL (mg/dl)</b>	<b>Promedio</b>	79	120*	138	111*
	>190	8	10	6	4
	70 - 189	54	68	105	76
	< 70	17	22	27	20
<b>TG (mg/dl)</b>	<b>Promedio</b>	163	124*	140	174*
	> 500	2	1	1	1
	< 500	161	99	139	99
<b>HDL (mg/dl)</b>	<b>Promedio</b>	78	36*	138	43*
	> 60	8	10	13	9
	< 40	51	65	61	44
<b>Tabaquismo</b>	Si	46	28	3	1.8
	No	118	72	161	98.17
<b>Peso</b>	<b>Promedio</b>	164	67*	161	69*

<b>IMC</b>	<b>Promedio</b>	163	20*	160	21*
< 18		32	20	25	16
18.5 a 24.9		102	63	105	66
25 a 29.9		26	16	25	16
> 30		3	2	5	3

\* Promedio

### **COMPORTAMIENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR PRE Y POS TRASPLANTE**

De acuerdo con los datos obtenidos al ingreso (164 pacientes), se generaron las estimaciones de riesgo de cada paciente según los modelos de Framingham y ASCVD, antes y 3 años post trasplante en el 42% (70 pacientes, datos completos en historia clínica), 47% (78 pacientes que cumplieron criterios de inclusión y exclusión) pre trasplante y 83% (136 pacientes que cumplieron criterios de inclusión y exclusión) post trasplante.

El promedio del riesgo CV en el pre trasplante por escala de Framingham fue del 9.7% (n=78) y 12.9% (n=136) en el post trasplante, con una diferencia estadísticamente significativa (P 0.0340). Para la escala de ASCVD, el riesgo fue 6.2% pre (n=78) y 9.2 % post (n=136), sin una diferencia significativa entre los dos grupos P 0.31. (*Ver anexo 3 y 4*)

El 15% versus 22% de los pacientes, estaban en alto riesgo cardiovascular por Framingham (correspondiente a calificación >20%) pre y post trasplante respectivamente. Para ASCVD, el 27 % vs 40% pre y pos trasplante respectivamente, estaban en alto riesgo cardiovascular (correspondiente a calificación >7.5%). *Tabla 5.*

<b>Tabla 5. COMPORTAMIENTO RIESGO CARDIOVASCULAR</b>					
		<b>Pre trasplante</b>		<b>Pos trasplante</b>	
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>ATP III</b>	<b>Promedio</b>	<b>78</b>	<b>9.7*</b>	<b>136</b>	<b>12.9*</b>
	< 10%	49	63	68	50
	10 a 20%	17	22	38	28
	> 20%	12	15	30	22
<b>ATP IV</b>	<b>Promedio</b>	<b>78</b>	<b>6.2*</b>	<b>136</b>	<b>9.2*</b>
	< 5%	43	55	69	51
	5 a 7.45%	14	18	12	9
	> 7.5%	21	27	55	40
<b>ATP III</b>	<b>Promedio</b>	<b>70</b>	<b>10*</b>	<b>70</b>	<b>11*</b>
	< 10%	42	60	35	50
	10 a 20%	16	23	17	24
	> 20%	12	17	18	26
<b>ATP IV</b>	<b>Promedio</b>	<b>70</b>	<b>6.3*</b>	<b>70</b>	<b>7.7*</b>
	< 5%	39	56	38	54
	5 a 7.45%	14	20	7	10
	> 7.5%	17	24	25	36

\* Promedio

Los resultados no varían significativamente cuando se realiza el análisis con los 70 pacientes que tenían todos los datos para el cálculo del riesgo CV. (Ver anexo 5)

## FACTORES DE RIESGO QUE SE RELACIONAN CON AUMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO

Respecto a las variables que componen los modelos de riesgo cardiovascular, el 12% de la población era hipertensa antes del trasplante, comparado con el 34% a los 3 años de trasplante, el valor de P es 0.000, evidenciando un aumento de HTA pos trasplante. Siendo el promedio de PAS 112 mmHg y 123 mmHg pre y post trasplante respectivamente, y PAD 67 mmHg y 75 mmHg respectivamente, evidenciando una elevación posterior al trasplante con un valor de P 0.0001. (Ver anexo 6 y 7)

Excluyendo a los pacientes hipertensos pre y post trasplante, el 6% y el 2% se encontraban con cifras tensionales en rango de pre hipertensión e HTA respectivamente, previo al trasplante, comparado con el 19% y 12% respectivamente en el pos trasplante (*Tabla 6*).

<b>Clasificación 8vo comité AHA</b>					
<b>Tabla 6.</b>		<b>hipertensión</b>		<b>Pacientes no hipertensos</b>	
<b>PAS mmHg</b>	No.			108	%
	107			108	%
	<b>Normal</b>	<129	99	92	75 69
	<b>PreHta</b>	130-139	6	6	20 19
	<b>Hta</b>	>140	2	2	13 12

Treinta pacientes (18%) eran diabéticos antes del trasplante, comparado con 57 (34%) pos trasplante (P 0.0007), con una incidencia del 20% de casos de NODAT. (*Ver anexo 8*)

De acuerdo con las guías actuales<sup>24</sup>, 33% (n=54) se encontraban en el grupo de indicación de terapia de estatina de alta intensidad (LDL 70 a 189 con ASCVD > 7.5) pre trasplante, comparado con 39% (n=105) en pos trasplante (*Tabla 7*).

Tabla 7. Indicación terapia estatina alta intensidad Guías ATP IV

Tabla 7	PRETRASPLANTE		POSTRASPLANTE	
	No.	%	No.	%
<b>LDL 70 - 189</b>	54	<b>33</b>	105	<b>39</b>
<b>ASCVD &gt;7.5%</b>	18		41	

El LDL promedio pre trasplante fue de 120 (n=79) y 111 (n=138) pos trasplante, con una P 0.7327 no estadísticamente significativa. (Ver anexo 9)

Respecto al HDL, 36 mg/dl fue el promedio en el pre trasplante y 43 mg/dl en el pos trasplante, evidenciando una elevación a los 3 años de trasplante estadísticamente significativo (P 0.0002). (Ver anexo 10) El 65% tenían un nivel No protector (<40 mg/dl) en el pre y 44% en el pos.

El CT promedio fue 183 pre y 188 pos trasplante, con un aumento significativo (P 0.0025). (Ver anexo 11). El 25% (n=163) tenía valores > 200 mg/dl en el pre, respecto a 34% en el pos.

Para TG 124 mg/dl fue el promedio en el pre (n=163) y 174 mg/dl (n=140) en el pos, evidenciando un aumento significativo (P 0.0000). Ver anexo 12

Respecto al tabaquismo, El 28% fumaban en el pre trasplante y sólo el 1.8% continuaban fumando en el pos, lo que evidencia una disminución estadísticamente significativa (P 0.0000). Ver anexo 13

El peso pre y pos trasplante fue en promedio 67 kg y 69 kg, sin un aumento significativo (P 0.2715), así mismo, el IMC promedio fue 20 en el pre y 21 en el pos (P 0.3117), y tanto como en pre y pos, el 16% estaban en rango de sobrepeso. *Ver anexo 14*

Otras variables analizadas, y en las que se encontró impacto significativo, fue en la Depuración de Creatinina con hallazgo pre 101 mg/dl Vs. 84 mg/dl post, mostrando una disminución estadísticamente significativa, pero no clínicamente significativa en el pos trasplante (P 0.0001). *Ver anexo 15*

La inmunosupresión usada (tabla 8) 44.5% recibían inhibidores de calcineurina, 9.5% M-tor y 31.5% micofenolato mofetil. En cuanto los corticoides, 49% seguían usándolo a los 3 años de trasplante, de estos el 32% en dosis de 7.5 mg día.

**Tabla 8 Tipo de Inmunosupresión**

<b>INMUNOSUPRESION</b>		<b>%</b>
<b>Anticalcineurina</b>	No.	11
	Ciclosporina	21
	Tacrolimus	68
<b>M-tor</b>	No	81
	Sirolimus	13
	Everolimus	6
<b>Micofenolato</b>	No.	37
	< 1500	48
	> 1500	15
<b>Corticoide</b>	No.	51
	2.5 a 7.5 mg	32
	7.6 a 30 mg	15
	31 a 100 mg	0.6

En el análisis univariado de cada variable independiente, con los 70 pacientes que tenían datos pre y pos trasplante, como control de sesgos, no se encontró diferencias significativas, excepto en diabetes, la cual en esta población no tenía variación significativa.

*(Ver anexo 16 y 17)*

## **8. DISCUSIÓN**

La supervivencia de nuestros pacientes con trasplante hepático, es del 90.9%, 83.6% y 79.2%, al año, 3 años y 5 años respectivamente, algo por encima de lo estimado por otros autores en otros países<sup>42</sup>, Esto por un lado ha mejorado la expectativa de vida del paciente hepático terminal, pero por otro, le ha favorecido exponerse, al igual que la población general, a los factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables.

Sin embargo, al igual que se reporta en estudios internacionales, denota un aumento mayor en relación a la población general en su riesgo cardiovascular calculado.

En nuestro estudio, el riesgo cardiovascular promedio calculado, a los 3 años pos trasplante, fue del 12.9% para el modelo de Framingham (P 0.03), lo cual lo cataloga como riesgo moderado y 9.2% para el modelo ASCVD, siendo esto alto riesgo. No obstante, lo relevante de esto, es que en total, el 22% de los pacientes trasplantados (15% pre trasplante), tienen un riesgo cardiovascular alto por Framingham y el 40% por ASCVD (27% pre trasplante), lo que equivale a un aumento del 7% y 13% respectivamente.

Lo anterior, se relaciona a aumento en, hipertensión (12% pre y 34% post, p 0.0001), así mismo en la población en riesgo de hipertensión arterial, dado que si bien el diagnóstico de hipertensión no se hace con una sola toma, encontrar en ese momento, valores de tensión arterial que sugieren pre hipertensión e hipertensión del 19 y 12% respectivamente, pudiese estimar un futuro mayor aumento de hipertensión arterial, lo cual es relevante dado que su adecuado control se ve reflejado en mejoría de desenlaces y mortalidad<sup>43</sup>. La prevalencia de diabetes (18 % pre y 34% post, p 0.0007) también aumentó, igual que los triglicéridos, se aumentaron (promedio pre 124 mg/dl, post 174 mg/dl, p 0.0001), en contraste con mejoría de HDL (pre 36 mg/dl pos 43 mg/dl, P 0.0002) y reducción del tabaquismo del 28% a 1.8% pre trasplante y pos trasplante respectivamente.

Los cambios en peso e índice masa corporal no presentaron variación estadísticamente significativa, posiblemente, esto se relaciona a lo descrito de máxima ganancia es el primer año y estabilización a partir del tercer año pos trasplante. El colesterol LDL aunque aumentó a valores que indicaban manejo con estatinas, no fue estadísticamente significativa.

Dentro de otros factores de riesgo, la función renal, medida con depuración de Creatinina, aunque no disminuyó a un rango crítico, si se notó un descenso estadísticamente significativo (P 0.0001), creemos que en relación al predominante uso de anticalcineurínicos.

En cuanto a la inmunosupresión usada, como se mencionaba previamente, el 89% usaban anticalcineurínicos lo cual, adicional al deterioro renal, puede explicar el significativo aumento en hipertensión. En menor proporción de uso, sirolimus o everolimus (19%) que sumando el uso de corticoides (49%) explica el aumento del colesterol total y triglicéridos.

Por otro lado, el 83% usaban micofenolato, siempre en terapia combinada con anticalcineurínicos o M-tor, que sumado al uso de corticoides explica el aumento en diabetes y colesterol total.

Si comparamos nuestros resultados con lo reportado en otros países, en el 2004 (1 año antes de nuestro primer trasplante), Neal et al<sup>8</sup>, describe un riesgo CV calculado de 14.7% pre trasplante y 40% al año de trasplante, en 181 pacientes con una edad promedio de 53 años. En estudios más recientes, Mansell et al<sup>7</sup>, encontró en 56 pacientes trasplantados, con edad promedio de 57 años, en alto riesgo por Framingham al 29.6% (16/54), en un periodo de 9 años promedio, cifra similar a la de nosotros en un periodo más corto. En este estudio, se reporta un 5.5% de hipertensos pos trasplante, lo cual es mucho menor que nuestro trabajo, con un promedio de PAS/PAD de 127/77. En DM fue similar, con un reporte de NODAT del 15%. El colesterol total promedio fue de 162 mg/dl, menor al de nosotros reportado y HDL 50 mg/dl, similar al de nosotros. En el trabajo de Rubin et al<sup>4</sup>, se ve como aumenta progresivamente factores de riesgo como hipertensión ( 5%, 68%, 69%, 75%), diabetes (13%, 22%, 24%, 30%), colesterol total (4.5%, 3.8%, 3.2%, 10.1%) comparando pre trasplante con primer, tercer, quinto y diez años respectivamente.

Ahora, si comparamos nuestros pacientes trasplantados con la población sin trasplante, a nivel mundial, en el estudio interheart<sup>44</sup>, un estudio de casos y controles multinacional, diseñado para evaluar si los factores de riesgo convencional o emergentes tienen una asociación similar con IAM en poblaciones de diferente etnia, estilo de vida y nivel socioeconómico, (14820 controles, edad promedio 58 años) el 26.76 de los pacientes control eran tabaquistas, 7.52% diabéticos y el 21.91 hipertensos, que en comparación con nuestra población, tenían menor prevalencia de hipertensión y diabetes.

En Colombia, O.M. Muñoz et al<sup>9</sup>, en una cohorte histórica de 166 pacientes, 54 años promedio, el 8.2% eran tabaquistas, 4.2% eran diabéticos, siendo esto mucho menor que en nuestros pacientes, 74% hipertensos, en este caso superior a los nuestros, y en cuanto al riesgo cardiovascular el 10.2% estaban en alto riesgo calculado por Framingham, lo que significa que nuestros paciente tienen 2 veces mas alto riesgo por Framingham (22%), pero 4 veces mas por ASCVD (40%).

## **9. LIMITACION DEL ESTUDIO**

Somos conscientes de que el numero de pacientes a quienes se les calculó el riesgo cardiovascular pre trasplante es mucho menor en comparación al pos trasplante, esto debido a que no todos tenían el HDL para calcular el riesgo por las dos escalas usadas, lo cual pudiese implicar un sesgo de selección, sin embargo, cuando hicimos la comparación con los 70 pacientes que tenían datos pre y pos trasplante, no vimos mayor variación cuando usamos toda la población, excepto en la variable independiente de diabetes mellitus.

Por otro lado, creemos que el periodo de comparación fue corto, y esto influyó en que los resultados no fuesen en su mayoría, estadísticamente significativos.

Finalmente, aunque este no es un estudio de prueba diagnostica, el modelo ASCVD estima mayor el riesgo CV que Framingham, aunque, faltaría comparar esto con desenlaces duros, que permitan determinar la exactitud de cada una de las escalas en esta población.

## 10. CONCLUSION

Existe un aumento del riesgo cardiovascular a tres años en pacientes post trasplante hepático de la fundación cardioinfantil, estadísticamente significativo, principalmente secundario al aumento estadísticamente significativo de hipertensión, diabetes e hipertrigliceridemia. El aumento es similar a población trasplantada internacional en un periodo mas largo, pero significativamente mayor a lo descrito en la población general, posiblemente en relación al tipo de inmunosupresión usada.

Por otro lado, no hay escalas de riesgo cardiovascular validadas para esta población en especial, abriendo trabajos como este, la puerta para próximos estudios que no solo busquen la validación de escalas como Framingham, PAHO/WHO, ASCVD, sino que se ajusten a otras variables como la inmunosupresión, variables del donante, y la modificación de factores de riesgo emergentes como marcadores de inflamación, la homocistinemia.

Además consideramos podría ser tenia por el grupo de trasplante hepático de FCI-IC la continuación de este trabajo de grado a un periodo de tiempo más largo.

## 11. CRONOGRAMA

Año	Primer Año					Segundo año			Tercer año			
Meses	1	4	6	10	12	1	6	12	1	6	8	10
Actividades												
Planteamiento de la Pregunta de investigación.												
Presentación y aprobación de la pregunta de investigación.												
Construcción del Protocolo de investigación.												
Revisión y ajustes del protocolo de investigación a cargo del Tutor.												
Aprobación comité ética												
Recolección de información.												
Análisis estadístico de datos												
Revisión y ajustes cargo del Tutor.												
Informe final y Conclusiones.												

## 12. PRESUPUESTO

	CANTIDAD	DESCRIPCIÓN	VALOR INDIVIDUAL	VALOR TOTAL
RECURSOS HUMANOS				1.500.000
Honorarios de investigadores				
MATERIALES				500.000
Papel Carta 1 Resma, Tinta Impresora, Folders, Anillado				
SERVICIOS TECNICOS				2.000.000
Análisis estadísticos de datos. Traducción de texto final a segunda lengua para publicación en revista indexada. Llamadas telefónicas para completar datos.				
OTROS				3.000.000
Transporte y refrigerio de salidas para recolección de datos, gastos de publicación y gastos de presentación en un congreso nacional.				
TOTAL				7.000.000

### 13. REFERENCIAS

1. Mejía G, Varón A, Santos LF, Hernández G, Castro D, Rubio J, Rivera J, Benavides C, Beltrán O, Ponce de León E, Ceballos J, Garzón M, Suarez M, Ordoñez F, Ibarra MT, Martínez D, Blanco AI, Ríos LD BR. Trasplante hepatico experiencia de la fundacion cardioinfantil. 2012.
2. Rossetto a., Bacarani U, Adani GL. Cardiovascular Risk Factors and Liver Transplantation. Minireview. *J Transplant Technol Res* [Internet]. 2012;02(01):1–6. Available from: <http://www.omicsonline.org/2161-0991/2161-0991-2-109.digital/2161-0991-2-109.html>
3. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* [Internet]. 2013;19(1):3–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23281277>
4. Rubín A, Sánchez-Montes C, Aguilera V, Juan FS, Ferrer I, Moya A, et al. Long-term outcome of “long-term liver transplant survivors.” *Transpl Int*. 2013;26(7):740–50.
5. Mazen Albeldawi, 1 Ashish Aggarwal, 2 Surabhi Madhwal, 6 Jacek Cywinski, 3 Rocio Lopez 4, Bijan Eghtesad 5 and Nizar N. Zein. Cumulative Risk of Cardiovascular Events After Orthotopic Liver Transplantation. *Liver Transplant*. 2012;
6. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: Predisposing factors, incidence and management. *Liver Int*. 2010;30(7):948–57.
7. Mansell H, Worobetz LJ, Sylwestrowicz T, Shoker AS. A retrospective study of the Framingham cardiovascular risk scores in a liver transplant population. *Transplant Proc* [Internet]. 2013;45(1):308–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.04.039>
8. Neal DAJ, Tom BDM, Luan J, Wareham NJ, Gimson AES, Delriviere LD, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* [Internet]. 2004;77(1):93–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724441>
9. Muñoz OM, Rodríguez NI, Ruiz Á, Rondón M. Validación de los modelos de predicción de Framingham y PROCAM como estimadores del riesgo cardiovascular en una población colombiana. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2014;21(4):202–12. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563314000126>
10. Schargrodsky H, Hernandez R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayaguer LC, et al. CARMELA: Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities. *Am J Med*. 2008;121(1):58–65.

11. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* [Internet]. 2002;73(6):901–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923689>
12. Surabhi Madhwal, Ashish Atreja, Mazen Albeldawdi, Rocio Lopez AP, Costa and MA. Is Liver Transplantation a Risk Factor for Cardiovascular Disease? A Meta-Analysis of Observational Studies. *Liver Transplant*. 2012;18:1140-11.
13. Organization WH. Global status report on noncommunicable diseases 2010. In 2011.
14. Salud O nacional de. Enfermedad cardiovascular: principal causa de muerte en Colombia [Internet]. Available from: <http://www.ins.gov.co/Paginas/inicio.aspx>
15. Adolfo Vera-Delgado et al. GUÍAS DE PREVENCIÓN PRIMARIA EN RIESGO CARDIOVASCULAR “TÓPICOS SELECTOS.” *Revista colombiana de cardiología*; 2009. 268 p.
16. Gonz AI, Carlos J, Rebollar O. Actualización: ¿que tabla es más adecuada para el cálculo del riesgo coronario en atención primaria? [www.jano.es](http://www.jano.es). 2009;19–24.
17. José María Lobos Bejaranoa CBC. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Atención Primaria ELSEVIER*. 2011;43(12):668–77.
18. Torres Y, Jaramillo NI. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad cardiovascular: factores de riesgo a la luz de Framingham. *Rev CES Med*. 2004;18(2):45–68.
19. Lee KK HM. Reynolds Risk Score for men predicted cardiovascular events more accurately than traditional risk factors only. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009;17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19306496>
20. Pencina MJ, Sr RBDA, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the Thirty-Year Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(24):3078–84.
21. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A BP. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *Br Med J*. 2008;
22. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, Lo JC, Jaffe MG, Sung SH, et al. Accuracy of the Atherosclerotic Cardiovascular Risk Equation in a Large Contemporary, Multiethnic Population. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;67(18):2118–30. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109716010251>
23. Richard J. Stevens, PHD, Ruth L. Coleman, BSC, Amanda I. Adler, FRCP, Irene M. Stratton, MSC, David R. Matthews, FRCP and Rury R. Holman F. Risk Factors for Myocardial Infarction Case Fatality and Stroke Case Fatality in Type 2 Diabete. *Diabetes Care* [Internet]. 2004;27(1): 201. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.1.201>
24. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 SUPPL. 1).

25. Salud O nacional de. Mortalidad 1998-2011 y situación de salud en los municipios de frontera terrestre en Colombia. Imprenta Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Segundo Informe ONS. Bogota, DC; 2013.
26. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD ZM. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transplant.* 2008;14(11):164.
27. Fernandez-Miranda C, Sanz M, dela Calle A, Loinaz C, Gomez R, Jimenez C et al. Cardiovascular risk factors in 116 patients 5 years or more after liver transplantation. *Transpl Int.* 2002;5:556-562.
28. Neal DA1, Gimson AE, Gibbs P AG. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transplant.* 2001;7(6):533-9.
29. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR OA. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg.* 2002;183(5):595.
30. M. José Medranao, Elena Cerratoa, Raquel Boixa MD-R. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc).* 2005;124. Núm. .
31. Stegall MD1, Everson G, Schroter G, Bilir B, Karrer F KI. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. *Transplantation.* 1995;5;60(9):10.
32. Guckelberger O1, Bechstein WO, Neuhaus R, Luesebrink R, Lemmens HP, Kratschmer B, Jonas S NP. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 1997;11(1):60-5.
33. E Varoa, E Padina, E Oteroa, S Toméa, J.F Castroagudina, M Delgadoa, R Condea, F.R Segadea, C Mellaa AG-Q. Cardiovascular risk factors in liver allograft recipients: Relationship with immunosuppressive therapy. *Transplant Proc.* 2002;34(5).
34. Kniepeiss D1, Iberer F, Schaffellner S, Jakoby E, Duller D TK. Dyslipidemia during sirolimus therapy in patients after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2004;18(6):642-.
35. Cronin DC 2nd1, Faust TW, Brady L, Conjeevaram H, Jain S, Gupta P MJ. Modern immunosuppression. *Clin Liver Dis.* 2000;4(3):619-5.
36. Watt KD, Fan C, Therneau T, Heimbach JK, Seaberg EC, Charlton MR. Serum Adipokine & Inflammatory Markers Before and After Liver Transplantation in Recipients with Major Cardiovascular Events. *Liver Transpl.* 2014;20(7):791-7.
37. Berenguer M1, Aguilera V, Prieto M, Ortiz C, Rodríguez M, Gentili F, Risalde B, Rubin A, Cañada R, Palau A RJ. Worse recent efficacy of antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: impact of donor age and baseline cirrhosis. *Liver Transplant.* 2009;15(7):738-.
38. Mazuelos F , Abril J , Zaragoza C , Rubio E , Moreno JM , Turrión VS C-M V. Cardiovascular morbidity and obesity in adult liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003;35(5):1909.

39. Bastard JP1, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J FB. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17(1):4-12.
40. Lau DC1, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE VS. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2005;288(5):H20.
41. Anty R1 LM. Liver fibrogenesis and metabolic factors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35 Suppl 1.
42. Olarte Parra, Camila; Otero Arrázola LM. Supervivencia en pacientes con trasplante hepático realizado en la Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2013. Universidad del Roario; 2013.
43. Munagala MR, Phancao A. Managing Cardiovascular Risk in the Post Solid Organ Transplant Recipient. *Med Clin North Am* [Internet]. 2016;100(3):519–33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712516000055>
44. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries in a case-control study based on the INTERHEART study. *Lancet.* 2004;364:937–52.