



Desenlaces cardiovasculares en adultos post trasplante hepático, Fundación Cardioinfantil –
Instituto de cardiología 2005-2019

Autor:

ANDY DIETER SCHREIBER

Residente Medicina Interna – Universidad del rosario

INGRID LIZETH CASALLAS

Residente Medicina Interna – Universidad del rosario

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de medico internista

Bogotá-Colombia

2021

Desenlaces cardiovasculares en adultos post trasplante hepático, Fundación Cardioinfantil –
Instituto de cardiología 2005-2019

Autor

ANDY DIETER SCHREIBER

Residente Medicina Interna – Universidad del rosario

INGRID LIZETH CASALLAS

Residente Medicina Interna – Universidad del rosario

Tutores

ADRIANA VARÓN

CARLOS ANDRÉS ORTIZ

ANA MARÍA BARRAGÁN GONZÁLEZ

Universidad del Rosario – Escuela de medicina y ciencias de la salud

Medicina interna

Bogotá - Colombia

2021

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Facultad de Medicina y ciencias de la salud

Título de la investigación: Desenlaces cardiovasculares en adultos post trasplante hepático, Fundación Cardioinfantil – Instituto de cardiología 2005 - 2019

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

Tipo de investigación: Estudio descriptivo de cohorte retrospectivo

Investigadores principales: Andy Dieter Schreiber, Ingrid Casallas

Asesor clínico o temático: Adriana Varón / María Cristina Torres/ Carlos Andrés Ortiz

Asesor metodológico: Ana María Barragán

1 Contenido

1. Introducción	5
1.1 Planteamiento del problema	5
1.2 Justificación	6
2. Marco Teórico	6
3. Pregunta de investigación	8
4. Objetivos	8
4.1 Objetivo general	8
4.2 Objetivos específicos	8
5. Metodología	9
5.1 Tipo y diseño de estudio	9
5.2 Población y muestra	9
6. Criterios de inclusión y exclusión	9
6.1 Criterios de inclusión:	9
6.2 Criterios de exclusión	9
6.3 Tamaño de muestra	9
6.4 Muestreo	10
6.5 Definición y operacionalización de variables	10
6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	15
6.7 Plan análisis de datos	16
6.8 Plan de manejo de datos	16
6.9 Alcances y límites de la investigación	17
7. Aspectos éticos	17
11. Administración del proyecto	26
10.1 Presupuesto	26
10.2 Cronograma	27
12. Referencias (Búsqueda realizada en MEDLINE, SCOPUS, EMBASE, Web of Science, Grey	29

Resumen

El trasplante hepático se ha convertido en una opción de tratamiento para aquellas personas con enfermedad hepática crónica en estado terminal, así como para los que desarrollan falla hepática aguda (1). Esto ha llevado a evaluar detenidamente las diferentes indicaciones y factores asociados para que los pacientes puedan ser sometidos a un procedimiento de alta complejidad como lo es el trasplante. La prevalencia de eventos adversos cardiovasculares durante y posterior a este procedimiento no se encuentra bien establecida a nivel mundial; sin embargo, lo que si se ha identificado es su asociación con una mayor morbimortalidad para aquellos pacientes que los presentan. Por lo cual este trabajo busca describir los diferentes desenlaces cardiovasculares presentes en adultos posttrasplante hepático, así como posibles factores que se asocien a su desarrollo en la fundación Cardioinfantil – instituto de cardiología 2005-2019, mediante un análisis retrospectivo.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La enfermedad hepática crónica es la décimo tercera causa de mortalidad a nivel global y corresponde a 34.000 muertes anuales en Estados Unidos aproximadamente. El acceso a trasplante hepático ha modificado la sobrevida y desenlaces no solo de aquellas personas con enfermedad hepática crónica en estado terminal, sino también para los que desarrollan falla hepática aguda; sin embargo, la baja proporción de donantes ha sido un obstáculo constante (1).

Las complicaciones cardiovasculares han sido identificadas como una fuente mayor de morbilidad y mortalidad posterior a la realización de un trasplante hepático. A nivel mundial han superado las complicaciones infecciosas y las fallas o rechazos del injerto como causa de mortalidad temprana(2–4) llegando hasta una incidencia de 1-41% en los primeros 6 meses post trasplante y del 0-31% >6 meses post trasplante(2,5). En Latinoamérica se cuenta con cohortes retrospectivas y series de casos que describen las complicaciones cardiovasculares como la 3 y/o 4 causa de morbimortalidad (6–8).

Los datos expuestos en cuanto a supervivencia y morbimortalidad han llevado a evaluar detenidamente las diferentes indicaciones y factores asociados para que los pacientes puedan ser sometidos a un procedimiento de alta complejidad como lo es el trasplante, abarcando cada vez más población. Dentro de los factores evaluados para determinar si un paciente es candidato idóneo para un procedimiento de esta índole esta la evaluación del riesgo cardiovascular. Estos factores deben ser estudiados con el fin de determinar la posibilidad de desarrollar complicaciones durante o

posterior al procedimiento que alteren el pronóstico del paciente o que conlleven a un daño secundario del órgano trasplantado (5-7).

Diferentes elementos demográficos, clínicos y paraclínicos se han asociado a una mayor tasa de desarrollo de eventos cardiovasculares. A nivel mundial y de Latinoamérica una edad más alta (OR 1.06, IC 95% 1.03–1.09), una puntuación MELD elevada (OR 1.04, IC 95% 1.01–1.07 IC) la presencia de taquicardia sinusal al momento del trasplante (OR 3.12, IC 95% 1.45– 6.72) y un nivel de troponina I >0.07 ng/mL (HR:2.00,P:0.023) fueron predictores positivos para el desarrollo de un evento cardiovascular (9,10).

Dado lo anterior, la Asociación Americana para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD) cuenta con una guía estandarizada para el estudio de los pacientes que serán llevado a trasplante hepático, en cuyo contenido se encuentra una valoración de riesgo cardiovascular(11). Sin embargo, en Colombia, únicamente se cuenta con la descripción de un solo centro asistencial que ha permitido obtener información para realizar una aproximación en la tasa de supervivencia que logro ser de 82% al año y hasta 72% a los 5 años post trasplante documentando 3 principales causas de muerte: sepsis, sangrado y complicaciones cardiovasculares (9%) (8) lo cual no permite obtener una representación significativa de la población colombiana, exigiendo mayores datos descriptivos para posteriormente lograr una estandarización en la evaluación de pacientes candidatos a trasplante hepático.

1.2 Justificación

El trasplante hepático es actualmente el objetivo final de tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada; las mejoras en la técnica quirúrgica, cuidados post operatorios y selección de pacientes ha llevado a mejores resultados sin embargo puede tener complicaciones graves que puede implicar hasta la muerte. La enfermedad cardiovascular, además de ser un factor determinante en el momento de considerar si un paciente es apto o no para someterse a un trasplante hepático, también es una de las principales causas de morbilidad posterior a la realización del procedimiento (6,8-11). Dado lo anterior, es importante establecer y detallar la frecuencia de eventos cardiovasculares así como posibles factores que se asocien a su desarrollo (1, 12, 13), por lo cual en este protocolo se busca describir los diferentes desenlaces cardiovasculares presentes en adultos posttrasplante hepático en la fundación Cardioinfantil – instituto de cardiología 2005-2019, mediante un análisis retrospectivo.

2. Marco Teórico

El trasplante hepático es una intervención médica relativamente nueva, sin llevar ni siquiera 100 años desde la primera vez que se llevó a cabo en 1963 por Thomas Starzl y colaboradores (15).

Inicialmente los resultados obtenidos no eran ideales, con tasas de supervivencia mínimas, sin embargo, con el advenimiento de mejores técnicas quirúrgicas y el manejo inmunosupresor, así como una mayor atención a los criterios de selección de los pacientes llevó a tasas de supervivencia en el 2010, en centros norteamericanos de 88.4%, 73.8% y 60% a los 1, 5 y 10 años respectivamente (16). Actualmente sus principales indicaciones suelen ser la cirrosis, enfermedad descompensada, falla hepática aguda y hepatocarcinoma con cumplimiento de los criterios de Milan (17). En Latinoamérica hay mucha variabilidad en las tasas de trasplante hepático entre los diferentes países con Uruguay, Argentina y Brasil con más de 10 trasplantes por millón de habitantes, por el otro lado Venezuela, República Dominicana, Paraguay y Bolivia con alrededor de 0.2 y 0.4 trasplantes por millón de habitantes (24). En Colombia el trasplante hepático inició en el año 1979 (18) y entre el año 1999 y 2017 se habían realizado 3081 procedimientos, posicionando el país en el cuarto puesto a nivel latinoamericano (19,20). Para el 2017 la FCI-IC se encontraba en primer puesto entre los 7 centros nacionales que realizan trasplante hepático, con 66 trasplantes de donante vivo y cadavérico, realizados en dicho año, siendo este valor un 25.5% del total a nivel nacional (21).

Las complicaciones cardiovasculares son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad hepática avanzada llevados a trasplante hepático, siendo la enfermedad cardiovascular un predictor de bajo pronóstico. Dentro de dichas complicaciones la enfermedad isquémica cardíaca será la más frecuente entre ellas con una prevalencia general del 2-28%, con los valores más altos en aquellos mayores de 50 años. Esta predisposición a enfermedades cardiovasculares se deberá en gran parte a el estado de inflamación crónica y resistencias vasculares periféricas disminuidas que junto a un flujo sanguíneo más alto predispondrán a la ruptura de placa y con ello a un síndrome coronario agudo (22). La vasodilatación acentuada de estos pacientes dificulta además la detección de disfunción miocárdica latente con anormalidades cardíacas como la atenuación de la respuesta contráctil sistólica y diastólica, lo que suele llevar a la cardiomiopatía cirrótica. Estos cambios asociados a un colesterol sérico disminuido de base suelen enmascarar aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular y con ello aumentar la dificultad para detectar identificar aquellos con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular post trasplante (26). Así mismo los factores generales para enfermedad coronaria también son prevalentes en esta población de pacientes: Edad mayor de 50 años, género masculino, hipertensión, metabolismo lipídico alterado, diabetes mellitus y obesidad (23). Condiciones propias de los pacientes que llevan al estado de cirrosis hepática y en últimas a la necesidad del trasplante de dicho órgano también suelen generar afectación cardíaca concomitante como el alcoholismo crónico, la hemocromatosis, el hígado graso no alcohólico o la polineuropatía amiloide familiar entre otros (25). En Colombia la tasa de complicaciones cardiovasculares post trasplante hepático es del 9% y se presume que se encuentra en tercera posición luego de complicaciones infecciosas y sangrados mayores, sin diferenciar la incidencia de los mismos por periodo de tiempo post trasplante (8).

Tabla 1. Frecuencia de reporte en la literatura de desenlaces cardiovasculares en adultos posttrasplante hepático

Evento	Frecuencia
Fibrilación auricular	43% (2).
Falla cardiaca	12.3% (8) - 24% (2).
ACV	9% (8) – 12.5% (2,3)
Embolismo pulmonar	8% (8) - 11% (3).
Infarto agudo del miocardio	5.5% (1) - 12% (2,3)
Paro cardiaco	6% (2).
Trombosis arteria hepática	5% (8)

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los desenlaces cardiovasculares presentes en adultos post trasplante hepático en la fundación Cardioinfantil – instituto de cardiología 2005-2019?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir los desenlaces cardiovasculares presentes en adultos post trasplante hepático en la fundación Cardioinfantil – instituto de cardiología 2005-2019

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas, clínicas, paraclínicas y quirúrgicas en pacientes adultos con post trasplante hepático
2. Describir el manejo medico inmunosupresor post trasplante de la muestra
3. Calcular la frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes adultos post trasplante hepático y su temporalidad
4. Describir las diferencias encontradas entre grupos de pacientes frente al desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes adultos con post trasplante hepático
5. Realizar un análisis de supervivencia para el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores en la población obtenida

5. Metodología

5.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio descriptivo retrospectivo de cohorte

Exposición: Se define como exposición haber sido trasplantado en la FCI-IC

5.2 Población y muestra

Población de referencia: Población mayor de 18 años con enfermedad hepática aguda y/o crónica severa definida bajo la escala validada MELD-Na, que comprometa la vida (daño multiorgánico), que hayan sido sometidos a trasplante hepático entre los años 2005 y 2019 en la Fundación Cardioinfantil y que no hubiesen presentado rechazo hiperagudo o agudo del órgano trasplantado.

Población objetivo: Población mayor de 18 años con enfermedad hepática aguda y/o crónica severa definida bajo la escala validada MELD-Na, que comprometa la vida (daño multiorgánico), que hayan sido sometidos a trasplante hepático entre los años 2005 y 2019 en la Fundación Cardioinfantil y que no hubiesen presentado rechazo hiperagudo o agudo del órgano trasplantado.

6. Criterios de inclusión y exclusión

6.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Historia de trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil entre los años 2005-2019

6.2 Criterios de exclusión:

- Haber presentado rechazo hiperagudo o agudo del trasplante.

6.3 Tamaño de muestra

Los pacientes fueron captados bajo el diagnóstico CIE 10 Z94.4 (trasplante de hígado) de la base de datos de la Fundación Cardioinfantil y de la verificación con la base de datos de procedimientos del grupo de trasplante hepático de la misma institución durante el periodo de tiempo descrito. Se obtuvo una muestra total de 489 pacientes de los cuales 9 fueron excluidos por falta de datos para el análisis de las variables

6.4 Muestreo

Se incluyó la totalidad de pacientes llevados a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil entre los años 2005 y 2019 que cumplían los criterios de inclusión descritos.

6.5 Definición y operacionalización de variables

Tabla 2. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad	Edad del paciente	Cuantitativa	Razón	Años de vida
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa	Nominal	Masculino - Femenino
Fecha del trasplante	Fecha del trasplante hepático	Cuantitativa	Razón	dd/mm/aaa
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la altura	Cuantitativa	Razón	Kg/m ²
Diagnóstico de base	Tipo de enfermedad hepática que llevo a trasplante	Cualitativa	Nominal	
Escala Child Pugh	Escala alfabética de clasificación de la disfunción hepática	Cuantitativa	Discreta	A-B-C
Escala MELD	Escala numérica de clasificación del pronóstico en paciente con enfermedad hepática	Cuantitativa	Discreta	6 a 40

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Tabaquismo	Antecedente o no de consumo de tabaco	Cualitativa	Nominal	Si No
Alcoholismo	Antecedente o no de abuso de bebidas alcohólicas	Cualitativa	Nominal	Si No
Dislipidemia	Antecedente de aumento de la concentración plasmática de colesterol y lípidos en la sangre	Cualitativa	Nominal	Si No
Diabetes mellitus	Presencia o no de antecedente o evidencia de criterios para diabetes mellitus definidos por la Asociación Americana de Diabetes en el año 2019.	Cualitativa	Nominal	Si No
Enfermedad renal crónica	Presencia o no de antecedente de TFG <60 ml/min/1.73m ² por 3 meses o mas	Cualitativa	Nominal	Si No
Hipertensión arterial	Presencia o no de antecedente o evidencia de tensiones arteriales superiores a 139/89 mmHg.	Cualitativa	Nominal	Si No
Angina	Presencia o no de dolor, generalmente de carácter opresivo, localizado en el área retroesternal, ocasionado por insuficiente	Cualitativa	Nominal	Si No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	aporte de sangre al miocardio.			
Sincope	Presencia o no de pérdida transitoria de la conciencia y del tono postural, con recuperación completa y espontánea.	Cualitativa	Nominal	Si No
Hemograma*	Descripción y número de las diversas clases de células que se encuentran en una cantidad determinada de sangre y de las proporciones entre ellas	Cuantitativa	Continua	Células /U
Transaminasas (ALT/AST) *	conjunto de enzimas del grupo de las transferasas, pues transfieren grupos amino desde un metabolito a otro, generalmente aminoácidos.	Cuantitativa	Continua	U/L
Bilirrubina Total *	Producto final que resulta de la degradación de la hemoglobina	Cuantitativa	Continua	Mg/dL
INR*	Valor del índice internacional normalizado	Cuantitativa	Continua	
Creatinina*	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre y que se excreta por la orina	Cuantitativa	Continua	Mg/dl

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Nitrógeno ureico (BUN)*	cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
Colesterol*	Compuesto de esteroles presente en el cuerpo y asociado a enfermedad cardiovascular.	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
High density lipoprotein (HDL)*	Valor de lipoproteína de alta densidad al momento del trasplante y posterior al mismo.	Cuantitativa	Discreta	Mg/dl
Low density lipoprotein (LDL)*	Valor de lipoproteína de baja densidad al momento del trasplante y posterior al mismo.	Cuantitativa	Discreta	Mg/dl
Triglicéridos*	Valor de ésteres derivados de glicerol y tres ácidos grasos	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
Albumina*	Valor de la principal proteína plasmática sintetizada en el hígado	Cuantitativa	Discreta	g/dl
Tiempo de isquemia fría	Tiempo que pasa entre el enfriamiento del órgano después que el suministro de sangre se ha reducido o interrumpido y el momento en que se restaura el suministro de sangre	Cuantitativa	Continua	Horas

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Terapia inmunosupresora post trasplante	Manejo farmacológico inmunosupresor utilizado en el periodo postoperatorio.	Cualitativa	Nominal	
TSH	Valor de <u>hormona</u> producida por la <u>hipófisis</u> que regula la producción de <u>hormonas tiroideas</u> por la <u>glándula tiroides</u> .	Cuantitativa	Continua	
Infarto Agudo de Miocardio	Diagnóstico de evento coronario agudo	Cualitativa	Nominal	Si No
Fecha Infarto Agudo de Miocardio	Fecha del diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaa
Accidente Cerebro Vascular	Diagnóstico de evento cerebrovascular agudo	Cualitativa	Nominal	Si – No
Fecha Accidente Cerebro Vascular	Fecha del diagnóstico de Accidente Cerebro Vascular	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaa
Accidente Isquémico Transitorio	Diagnóstico de evento cerebrovascular transitorio	Cualitativa	Nominal	Si – No
Fecha Accidente Isquémico Transitorio	Fecha del diagnóstico de Accidente Isquémico Transitorio	Cuantitativa	Discreta Razón	dd/mm/aaa
Arteriopatía periférica	Diagnóstico de vasculopatía isquémica periférica	Cualitativa	Nominal	Si – No
Fecha Arteriopatía periférica	Fecha del diagnóstico de Arteriopatía periférica	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaa
Insuficiencia cardíaca	Disminución de la FEVI + sintomatología congestiva	Cualitativa	Nominal	Si – No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Fecha Insuficiencia cardiaca	Fecha del diagnóstico de Insuficiencia cardiaca	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaa
Tromboembolismo pulmonar	Condición en la cual una o más ramas de las arterias pulmonares se encuentra obstruida por un coagulo sanguíneo.	Cualitativa	Nominal	Si No
Fecha Tromboembolismo pulmonar	Fecha del diagnóstico de tromboembolismo pulmonar	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaa
Fibrilación auricular	Alteración del ritmo cardiaco caracterizado por la ausencia de onda P asociado a irregularidad entre R-R	Cualitativa	Nominal	Si No
Fecha Fibrilación auricular	Fecha de diagnóstico de fibrilación auricular	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaa
Alteración electrocardiográfica pre-trasplante	Hallazgos electrocardiográficos anormales	Cualitativa nominal	Nominal	Si – No
Alteración ecocardiográfica pre-trasplante	Hallazgos ecocardiográficos anormales	Cualitativa nominal	Nominal	Si – No
Alteración perfusional pre-trasplante	Hallazgos arteriografía coronaria anormales	Cualitativa nominal	Nominal	Si – No

*Valor tomado antes de la cirugía

6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

La información fue obtenida de la base de datos e historias clínicas de la Fundación Cardioinfantil, Bogotá Colombia, de aquellos pacientes con diagnóstico de trasplante de hígado (Z94.4) realizado en dicha institución. Se recopiló la información consignada frente a estudios y factores referentes a enfermedad cardiovascular en sus estudios y valoraciones de obligación absoluta en el programa pre trasplante.

Posterior a esto se verificó y recopiló de sus controles posteriores la presencia de eventos cardiovasculares, con énfasis en los cuales se presentaron durante los primeros 12 meses post trasplante.

Los datos están bajo reserva almacenados en la plataforma OneDrive, con el usuario institucional brindado por el Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Al ser archivos provenientes de historias clínicas estos están protegidos por contraseñas a las cuales solo tienen acceso los investigadores, el tutor temático y metodológico involucrados dentro de la investigación y serán utilizados únicamente con fines académicos e investigativos.

6.7 Plan análisis de datos

Se realizó la descripción y distribución de sujetos mediante frecuencias absolutas y relativas, así como medida de resumen y dispersión según la escala de medición de la variable.

Para explorar las diferencias entre grupos de pacientes se utilizaron para variables cuantitativas diferencia de medias o medianas, de acuerdo con las pruebas de distribución. Para variable categóricas se utilizaron diferencia de proporciones y razones de proporciones.

Se calculó la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares total y por subtipo definiendo: el número de pacientes que desarrollaron el evento dividido el total del tiempo (días)-personas en seguimiento. Se hizo un análisis de supervivencia en donde se logró calcular la probabilidad que sucedieran eventos cardiovasculares total y por subtipo a partir de las curvas de Kaplan-Meier.

6.8 Plan de manejo de datos

La recopilación de los datos estuvo a cargo de los investigadores del proyecto (Andy Dieter Schreiber, Ingrid Lizeth Casallas), dicha información se encuentra almacenada en la plataforma Drive personal de los investigadores de la Universidad del Rosario durante el proceso de realización del estudio. Al final del mismo, la información fue almacenada en un dispositivo de almacenamiento portátil bajo custodia de los investigadores principales, donde los datos permanecerán hasta un

periodo a largo plazo de 10 años. Durante el cual la información será usada para fines estrictamente científicos.

Los investigadores principales cumplieron el rol de responsables y encargados de la misma durante todo el proceso.

Los datos fueron recolectados a partir de la base de datos de historias clínicas custodiada por la Fundación Cardioinfantil. Se revisaron los diferentes folios, y se tomaron únicamente los datos necesarios y relevantes para el proyecto de investigación, manteniendo el principio ético de privacidad y buen uso de datos personales los cuales fueron sometidos a reserva evitando divulgación de información personal. En ningún momento se reveló información personal que sugiera que pertenecen a algún paciente en particular, es decir se garantizó el anonimato de los datos

6.9 Alcances y límites de la investigación

Los resultados de este estudio lograron obtener una caracterización del estado de salud y de desenlaces cardiovasculares de esta población específica (paciente mayor de 18 años de edad que vaya a ser llevado a trasplante hepático) así como la descripción de variables que están relacionadas; lo cual, puede convertirse en un punto de partida para nuevos interrogantes sobre el tema y ser de apoyo para la educación científica a corto, mediano y largo plazo. Sus resultados podrán ser visualizados como literatura gris sobre la base de datos de la Universidad del Rosario y según sus resultados e impacto pudiese ser publicado en revistas académicas.

7. Aspectos éticos

Esta investigación se clasifica como estudio "con riesgo mínimo", según el numeral B del Artículo 11, de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

Por lo anterior se consideró que este proyecto fuera eximido de consentimiento informado ya que se trata de un estudio que realizó un análisis retrospectivo de datos consignados en la historia clínica, que no involucro modificaciones a los planes de estudio o de tratamiento en los pacientes y permitió el completo anonimato de los datos.

Los datos recolectados están a cargo de los investigadores principales del proyecto (Andy Dieter Schreiber, Ingrid Lizeth Casallas), los cuales fueron almacenados en la plataforma Drive personal de los investigadores de la Universidad del Rosario durante el proceso de realización del estudio. Esta

información recopilada durante el estudio fue usada para propósitos exclusivos de la investigación y se tomaron todas las medidas para mantener la información confidencial.

8. Resultados

Durante el periodo de tiempo de evaluación se incluyeron 480 pacientes que fueron llevados a trasplante hepático en la FCI. En cuanto a la enfermedad desencadenante del trasplante esta suele ser en primer lugar la cirrosis por NASH, seguida de la etiología autoinmune. La supervivencia media de los pacientes trasplantados para el periodo evaluado fue de 84.6%. Para los antecedentes relacionados como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular el más frecuente fue la presencia de tabaquismo seguido del alcoholismo y luego de diabetes mellitus. El resto de las características sociodemográficas y clínicas de la muestra se describen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra		
Características de los pacientes	n	%
Sexo		
Hombre	251	52.29
Mujer	229	47.71
Diagnóstico pre-trasplante		
Cirrosis alcohólica	93	19.38
Cirrosis autoinmune	98	20.42
Cirrosis Viral	97	20.21
Cirrosis por NASH	126	26.25
Cirrosis biliar secundaria	12	2.50
Otras	54	11.25
Child Pugh		
A	97	20.34
B	212	44.44
C	168	35.22
Tabaquismo		
Si	143	29.92
No	335	70.08
Alcoholismo		
Si	120	25.16
No	357	74.84
Dislipidemia		
Si	37	7.76
No	440	92.24
Diabetes mellitus		
Si	108	22.59
No	370	77.41
Enfermedad renal crónica		
Si	28	5.91
No	446	94.09
Hipertensión arterial		
Si	75	15.69

No	403	84.31
Terapia inmunosupresora		
Prednisona	466	97.90
Tacrolimus	350	73.53
Mofetil Micofenolato	462	97.06
Everolimus	46	9.66
Ciclosporina	157	32.98
EKG pre-trasplante alterado		
Bloqueos	20	11.24
Trastornos de frecuencia	91	51.12
Trastornos isquémicos	16	8.99
Trastorno de repolarización	42	23.6
Otros	8	5.06
Ecocardiograma pre-trasplante alterado		
Dilatación de cavidades	79	42.02
Trastornos valvulares	11	5.85
Cortocircuitos	47	25
Disfunción diastólica y/o sistólica	33	17.55
Otros	18	9.57
Perfusión miocárdica alterada pre-trasplante		
Si	18	4.43
No	388	95.57

Tras realizar la descripción de las variables cuantitativas (**Tabla 2**) fue posible evidenciar que los pacientes llevados a trasplante hepático en la FCI tienen una edad promedio de 52.3 años, siendo más frecuente la realización del procedimiento en el grupo comprendido entre los 40-64 años. En cuanto a la enfermedad hepática el promedio del MELD-Na por el cual los pacientes son ingresados a la lista de trasplante es de 16 frecuentemente con una escala Child-Pugh B.

Tabla 2. Variables cuantitativas						
	n	Promedio	Desviación estándar	Mediana	Q1	Q3
Edad (años)	480,0	52,3	12,9	56,0	45,0	62,0
Meld	478	16,7	7,2	15,0	11,0	21,0
Hemoglobina	459	12,9	3,2	12,9	11,1	14,7
ALT	461	87,1	145,8	53,0	33,0	99,0
AST	461	102,9	125,5	68,0	47,0	116,0
Bilirrubina	478	5,9	7,8	2,8	1,6	6,0
INR	478	1,5	2,1	1,3	1,1	1,5
Creatinina	478	1	1	0,8	0,7	1,0
BUN	459	17,1	11,8	14,0	11,0	20,0
Colesterol total	451	167,7	94,7	155,0	120,0	192,0
HDL	178	37,5	29,7	34,5	21,0	45,0
LDL	172	110,3	66,2	96,0	68,0	137,5
Triglicéridos	448	115,7	92,6	98,0	74,0	128,0
Albumina	478	3,1	0,7	3,1	2,6	3,6

TSH	434	8,3	97,3	2,5	1,5	4,1
Tiempo de isquemia fría	472	422,6	134,5	401,0	320,0	519,5
FEVI	352	64,5	6,9	65,0	60,0	70,0

El estudio paraclínico pre-trasplante evidencia que los pacientes trasplantados suelen estar anémicos en rango leve, con alteración leve en la función hepática, función renal y tiroidea conservada, y perfil lipídico normales a excepción de los niveles de HDL que suelen estar bajos. En los estudios cardiovasculares el EKG, ecocardiograma y perfusión en la mayoría de los pacientes fue normal. En los casos de alteración del EKG la alteración más frecuente fue el trastorno en la frecuencia y a nivel ecocardiográfico la presencia de cavidades dilatadas.

Como variable de importancia a analizar dentro del procedimiento quirúrgico se describió el tiempo de isquemia fría, que para la muestra fue en promedio de 422.6 minutos.

Los principales medicamentos inmunosupresores usados en esta población fue la prednisona y el mofetil micofenolato en aproximadamente el 97% de los casos.

La tabla 3 describe los desenlaces cardiovasculares presentados en el total de la muestra desde el tiempo de realización de trasplante hasta el ultimo seguimiento obtenido

Tabla 3. Desenlaces cardiovasculares		
	n	%
Angina		
Si	17	3.54
No	463	96.4
Sincope		
Si	2	0.42
No	478	99.58
Infarto agudo de miocardio		
Si	17	3.54
No	463	96.46
Accidente cerebrovascular (ACV)		
Si	8	1.67
No	472	98.33
Accidente isquemico transitorio (AIT)		
Si	2	0.42
No	478	99.58
Arteriopatía periférica		
Si	2	0.42
No	478	99.58
Insuficiencia cardíaca		
Si	5	1.04
No	475	98.96
Tromboembolismo pulmonar (TEP)		
Si	5	1.04
No	475	98.96
Fibrilación auricular (FA)		
Si	13	2.71

No	467	97.29
Muerte de causa cardiovascular		
Si	76	15.83
No	404	84.17

La frecuencia de desenlaces cardiovasculares durante los primeros 12 meses (Tabla 4) fue de 60 eventos siendo la muerte de origen cardiovascular y la presencia de ACV los principales en el seguimiento temprano de esta población, lo cual difiere con los datos encontrados en la literatura americana donde la fibrilación auricular representaba el mayor porcentaje (2).

Evento Cardiovascular	Entre el día 1 a 30	Entre el día 31 al 365*
Muerte de causa cardiovascular	19	17
Angina	0	2
Infarto agudo de miocardio	2	2
Fibrilación Auricular	5	1
Accidente cerebro vascular	5	3
Insuficiencia cardiaca	0	0
Tromboembolismo pulmonar	0	2
Accidente isquémico transitorio	0	1
Arteriopatía periférica	0	1

*Los demás eventos se presentaron después del año de seguimiento.

Se realizó un desenlace compuesto (MACE) el cual incluía la presencia de muerte cardiovascular, ACV, Infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca para describir su frecuencia con respecto a la presencia de variables como diagnóstico y terapia inmunosupresora como se muestra en las figuras 1 y 2 respectivamente

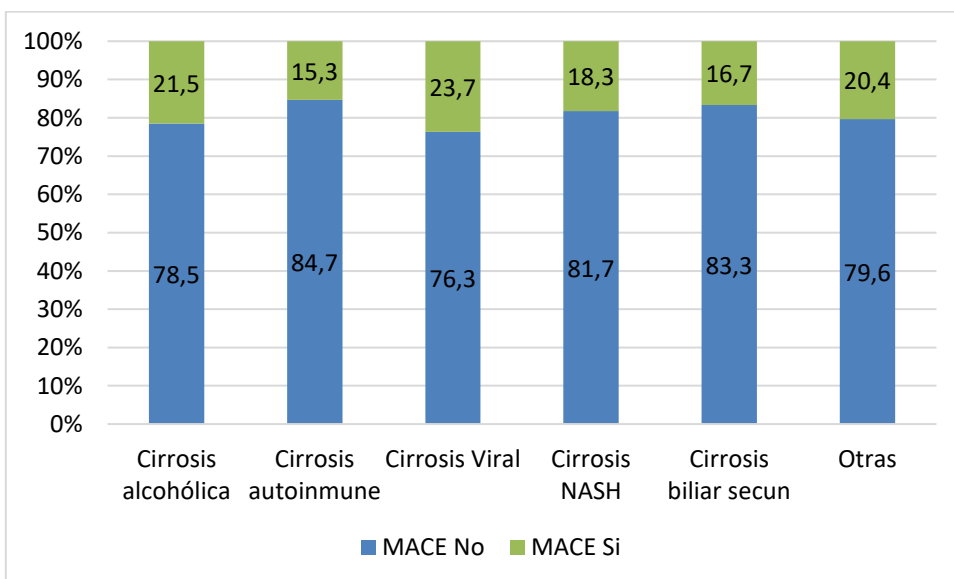


Figura 1. Frecuencia de MACE por etiología de la cirrosis

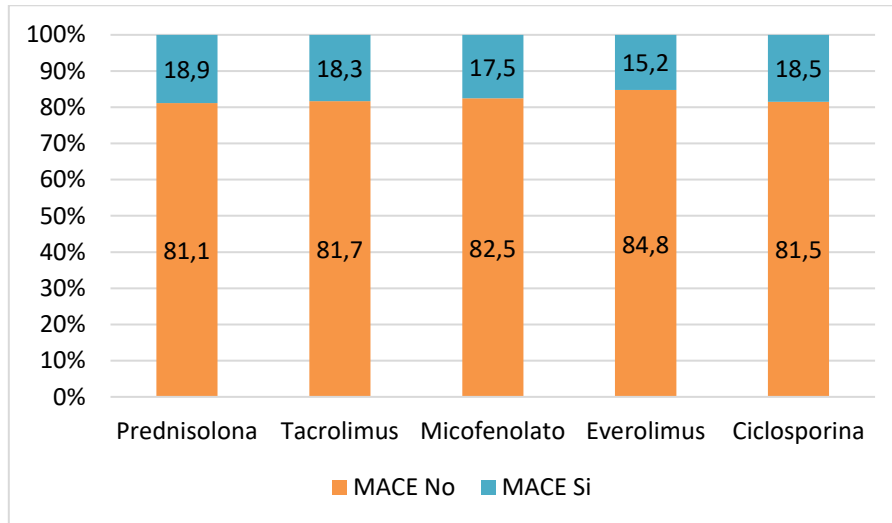


Figura 2. Frecuencia de MACE por terapia inmunosupresora

Análisis de supervivencia para MACE

El gráfico de Kaplan-Mier sobre la probabilidad de sufrir MACE por tipo de diagnóstico permitió ver que la mediana de tiempo para sufrir MACE es mayor para cirrosis alcohólica con 5 años mientras que el resto de las etiologías de cirrosis se encuentra entre 0 y 2 años (Figura 3). Debido a que el interés de los investigadores es los eventos cardiovasculares, se exploró gráficamente la distribución de probabilidad de MACE por tipo de alteración en EKG y por antecedente de alteración en ecocardiograma. La mediana de tiempo para sufrir MACE en pacientes con alteraciones electrocardiográficas de tipo trastornos de frecuencia fue de 5 meses y en caso de trastornos isquémicos la mediana fue de 1 año y 7 meses asociada a la menor supervivencia entre todos los grupos. (Figura 4) En cuanto a alteraciones ecocardiográficas tanto los cortocircuitos como la dilatación de cavidades tuvieron una mediana menor al año (2 y 8 meses respectivamente). (Figura 5)

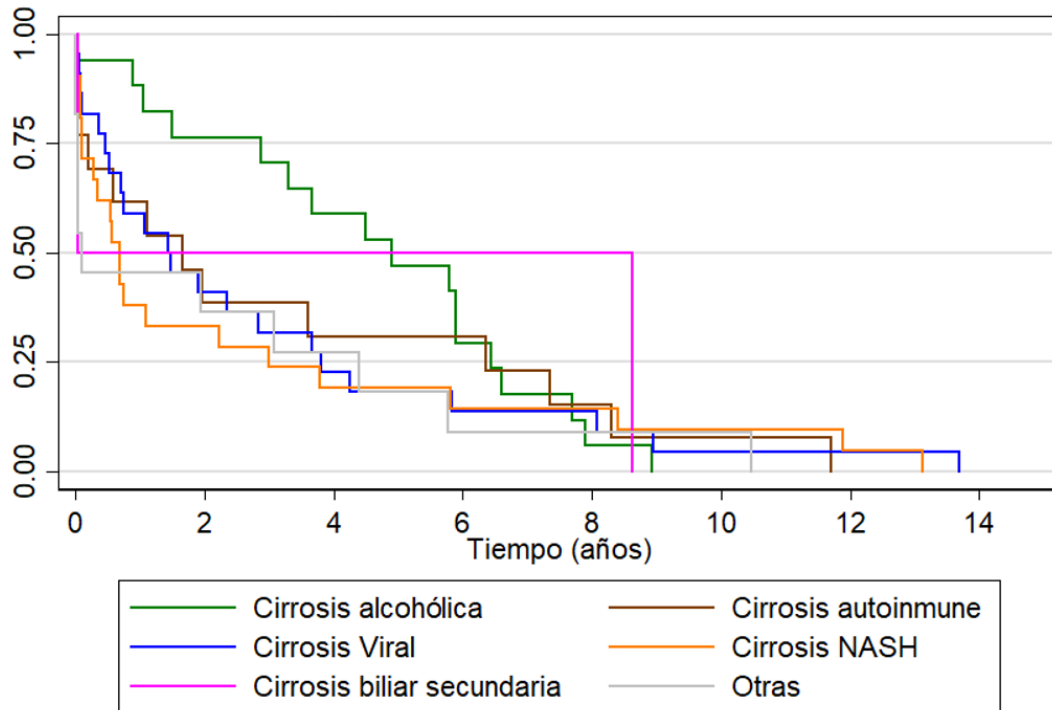


Figura 3. Curva Kaplan-Meier para MACE por etiología de la cirrosis

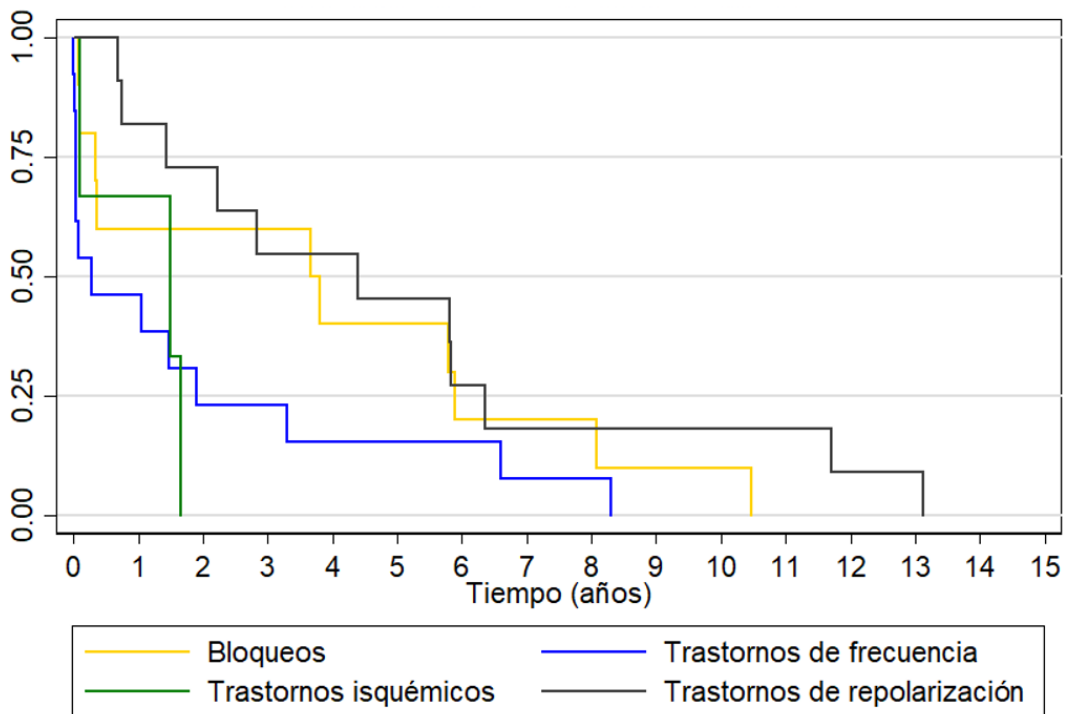


Figura 4. Curva Kaplan-Meier para MACE por hallazgos electrocardiográficos

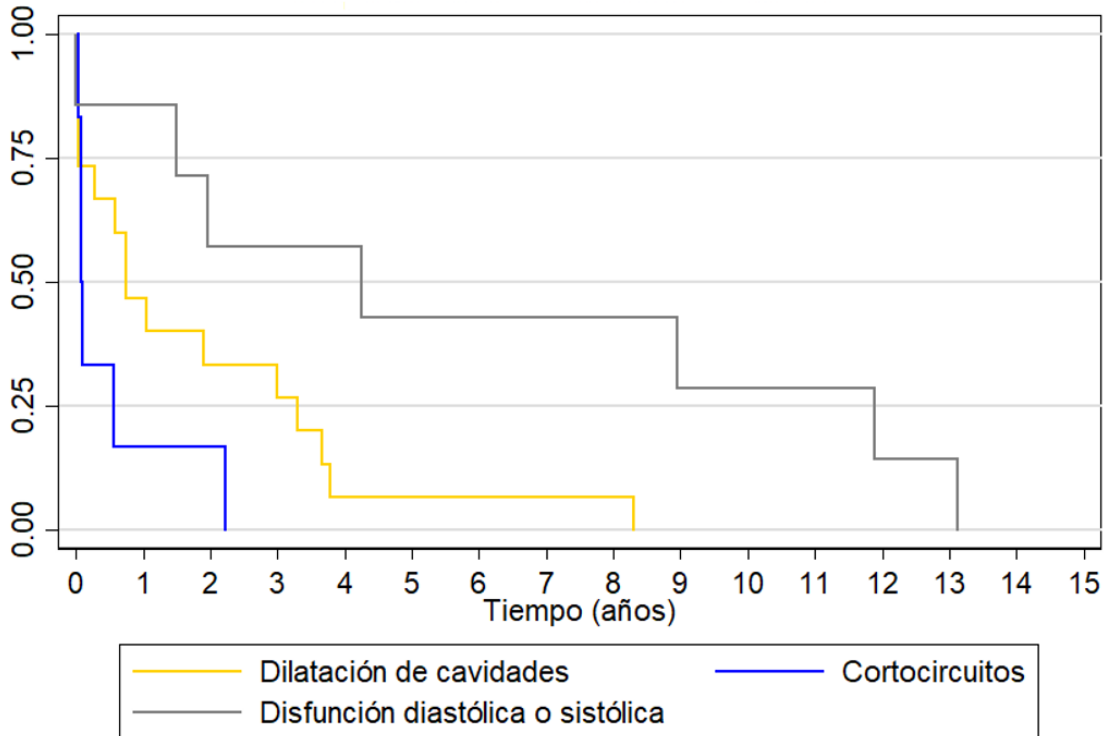


Figura 5. Curva Kaplan-Meier para MACE por trastornos ecocardiográficos

9. Discusión

Las complicaciones cardiovasculares han sido identificadas como una fuente importante de morbilidad y mortalidad posterior a la realización de un trasplante hepático. A nivel mundial han superado las complicaciones infecciosas y las fallas o rechazos del injerto como causa de mortalidad temprana(2–4) llegando hasta una incidencia de 1-41% en los primeros 6 meses post trasplante y del 0-31% >6 meses post trasplante(2,5). En Latinoamérica se cuenta con cohortes retrospectivas y series de casos que describen las complicaciones cardiovasculares como la 3 y/o 4 causa de morbimortalidad sin datos acerca de su presentación a lo largo del tiempo (6–8).

Este estudio provee información acerca de una de las cohortes de pacientes sometidos a trasplante hepático en Bogotá, Colombia. Durante el periodo comprendido entre el año 2005-2019 en la Fundación Cardioinfantil la prevalencia de desenlaces cardiovasculares post-trasplante fue del 30% siendo los eventos cardiovasculares mayores MACE (Muerte, IAM, ACV e insuficiencia cardiaca) el 19%, una proporción mayor cuando se compara con otros registros donde suele rondar el 11% (23). Los principales eventos presentados fueron la muerte cardiovascular y el infarto agudo de miocardio; sin embargo, al analizar la temporalidad de estos eventos, los desenlaces que se dieron de forma temprana, dentro de los primeros 12 meses post-trasplante, fueron la muerte cardiovascular y el

accidente cerebrovascular creando interrogantes acerca de variables que puedan tener una posible asociación.

La prevalencia de estos eventos fue significativamente más alta en aquellos pacientes mayores lo cual puede correlacionarse a un mayor número de comorbilidades y/o peor estado funcional en este grupo de personas. El riesgo elevado en este grupo de pacientes apoyaría una evaluación más estricta en aquellos pacientes por fuera de estos límites de edad, en especial teniendo en cuenta que el número de pacientes mayores de 60 años que requieren un trasplante hepático se encuentra en aumento. (12)

El estadio de la enfermedad hepática tampoco demostró tener relación con el desarrollo de desenlaces cardiovasculares. En términos del diagnóstico de la enfermedad hepática de base, la cirrosis por NASH seguida de la etiología viral y autoinmune fueron los más frecuentes. Los antecedentes más presentes en la población descrita fueron el tabaquismo, el consumo de alcohol y diabetes mellitus, reforzando su papel y su posible asociación como factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares. Llama la atención la diferencia en la etiología de la cirrosis con la literatura internacional donde mayoritariamente se trata de pacientes con cirrosis alcohólica y que además las causas autoinmunes no destacan dentro de las primeras etiologías de la cirrosis en pacientes con desenlaces cardiovasculares. (23)

En cuanto a los estudios realizados en el estudio pre-trasplante, en el estudio electrocardiográfico se evidenció que alteraciones de tipo bloqueos y hemibloqueos en las ramas izquierdas del eje eléctrico cardíaco fueron más frecuentes en aquellos pacientes con la presencia de eventos cardiovasculares confirmando la importancia en el tamizaje de estas alteraciones en el periodo pre-trasplante y un estudio cardiovascular más profundo en estos pacientes. A nivel ecocardiográfico la dilatación de cavidades estuvo presente en gran porcentaje de la población.

Uno de los principales pilares para la adecuada evolución de estos pacientes es el manejo médico inmunosupresor administrado. En esta cohorte se documentó el uso de medicamentos como el mofetil micofenolato y corticoides sistémicos como primera línea de terapia inmunosupresora. Al realizar un análisis individual se encontró que aquellos pacientes con uso de mofetil micofenolato y everolimus dentro del régimen de manejo presentaron menos MACE lo cual puede hablar de una posible asociación protectora frente a eventos cardiovasculares mayores, sin embargo, se requieren con mayor poder estadístico tipo ensayos clínicos aleatorizados para la confirmación de esta asociación.

Es necesario tener en cuenta las principales limitaciones de este estudio las cuales están dadas por su carácter retrospectivo que permite la ausencia de datos, así como de variables de confusión que

no logran ser eliminadas llevando a una interpretación inadecuada de posibles asociaciones y requiriendo de estudios clínicos aleatorizados que permitan confirmar su asociación a favor o en contra con el desarrollo de eventos cardiovasculares.

Adicionalmente este trabajo tiene una representación monocentrica de una población específica por lo cual los resultados presentados no logran ser extrapolables a otro grupo de pacientes o centro médico.

10. Conclusiones y recomendaciones

Posterior a realizar el análisis de datos y contrastar los resultados con la información reportada en la literatura es importante concluir que los eventos cardiovasculares se presentan en una proporción considerable, hasta el 30%, durante el seguimiento post operatorio de los pacientes llevados a trasplante hepático en la población descrita, siendo la muerte cardiovascular, el ACV y la fibrilación auricular aquellos de mayor frecuencia en los primeros 12 meses post-trasplante. La mayor frecuencia de pacientes con antecedente de tabaquismo y diabetes mellitus reafirman su papel dentro del desarrollo de eventos cardiovasculares, haciendo énfasis en la importancia de su intervención y control temprano.

La terapia inmunosupresora ha variado con el paso de los años, en el estudio actual el uso de mofetil micofenolato fue más frecuente en el grupo sin desarrollo de MACE por lo cual se requieren más estudios adicionales que confirmen su posible asociación, teniendo en cuenta el pilar que juega la inmunosupresión en este tipo de pacientes.

Finalmente es importante concluir la necesidad de tener presentes las principales complicaciones cardiovasculares en los pacientes post trasplante hepático para lograr adecuados desenlaces clínicos y menor morbimortalidad.

11. Administración del proyecto

10.1 Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
	INVESTIGADOR	
Personal	\$1500000	\$1500000
Software	\$ 0,00	\$ 0,00

Materiales y Suministros	\$500000	\$ 500000
Material Bibliográfico	\$ 0,00	\$ 0,00
Publicaciones	\$ 1000000	\$ 1000000
Servicios Técnicos	\$ 200000	\$ 200000
TOTAL	\$ 3200000	\$ 3200000

10.2 Cronograma

12. Referencias

(Búsqueda realizada en MEDLINE, SCOPUS, EMBASE, Web of Science, Grey

1. Zetterman RK, Belle SH, Hoofnagle JH, Lawlor S, Wei Y, Everhart J, et al. Age and liver transplantation: a report of the Liver Transplantation Database. *Transplantation* [Internet]. 1998 Aug 27 [cited 2019 Nov 21];66(4):500–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9734495>
2. VanWagner LB, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S, Abecassis M, et al. Factors Associated With Major Adverse Cardiovascular Events After Liver Transplantation Among a National Sample. *Am J Transplant*. 2016 Sep 1;16(9):2684–94.
3. Gallegos-Orozco JF, Charlton MR. Predictors of Cardiovascular Events After Liver Transplantation. Vol. 21, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2017. p. 367–79.
4. Khurmi NS, Chang Y-H, Eric Steidley D, Singer AL, Hewitt WR, Reddy KS, et al. Hospitalizations for Cardiovascular Disease After Liver Transplantation in the United States. *Liver Transplant* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Nov 21];24(10):1398–410. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.25055>
5. Konerman M, Fritze D, Weinberg R, Sonnenday C SP. Incidence of and Risk Assessment for Adverse Cardiovascular Outcomes Following Liver Transplantation: A Systematic Review. *Transplantation*. 2017;176(5):139–48.
6. Mies S, Baia CES, Almeida MD, Della Guardia B, Ferraz LR, Lallée MP, et al. Twenty Years of Liver Transplantation in Brazil. *Transplant Proc*. 2006 Jul;38(6):1909–10.
7. Buckel E, Uribe M, Brahm J, Silva G, Ferrario M, Godoy J, et al. Outcomes of orthotopic liver transplantation in Chile. In: *Transplantation Proceedings*. Elsevier Inc.; 2003. p. 2509–10.
8. An experience of liver transplantation in Latin America: a medical center in Colombia [Internet]. [cited 2019 Nov 21]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342015000100003
9. Scholte NTB, Lenzen MJ, van der Hoven B, Rietdijk WJR, Metselaar HJ, den Uil CA. In-hospital cardiovascular events after liver transplantation: predictors and long-term outcome. *Netherlands Hear J*. 2018 Oct 1;26(10):506–11.
10. Coss E, Watt KDS, Pedersen R, Dierkhising R, Heimbach JK, Charlton MR. Predictors of cardiovascular events after liver transplantation: A role for pretransplant serum troponin levels. *Liver Transplant* [Internet]. 2011 Jan [cited 2019 Nov 21];17(1):23–31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.22140>
11. Martin P, Dimartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. 2014 [cited 2020 Aug 3]; Available from: www.UNOS.org
13. Thuluvath P, Guidinger M, Fung J, Johnson L, Rayhill S, Pelletier S. Liver Transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*. 2010; 10: 1003–19
14. Fox AN, Brown RS. Is the patient a candidate for liver transplantation? *Jr Clin Liver Dis*. 2012 May; 16(2):435-48.

15. Santos O/et al/Colombia Médica - Vol. 46 N°1 2015 (Ene-Mar)
16. García YMG, Rojas PLV. El impacto social de la donación de órganos en Colombia. Tendencias & Retos [Internet]. 2012;17(1):105-114
17. Salinas Nova, M.-A., Meneses, Á. R., & Restrepo Gutierrez, J.-C. (2019). Liver Transplant in Colombia. Liver Transplantation. doi:10.1002/lt.25427 nforme ejecutivo Instituto Nacional desalud: "RED NACIONAL DE DONACION Y TRASPLANTES INFORMACION TRASPLANTE DE ORGANOS 2017"
18. Lalit Segal. Preoperative cardiovascular investigations in liver transplant candidate: An update. Indian J Anaesth. 2016 Jan; 60(1): 12-18
19. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, De Luca L, Gafoor S, Blei A, Flamm S, Davidson CJ, Gheorghiade M. Am J Cardiol. 2006 Jul 15; 98(2):178-81.
20. Contreras A.G., et al. Current status of liver transplantation in Latin America. International Journal of Surgery. 2020 Apr. doi.org/10.1016/j.ijso.2020.03.039
21. Ripoll C., et al. The heart in liver transplantation. 2011 Apr; 54 (4): 810-822
22. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Leise MD, Watt KD. Liver Transpl. 2015 Jul; 21(7):889-96.
23. VanWagner LB, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S, Abecassis M, Skaro A, Lloyd-Jones DM. Factors Associated With Major Adverse Cardiovascular Events After Liver Transplantation Among a National Sample. Am J Transplant. 2016 Sep;16(9):2684-94. doi: 10.1111/ajt.13779