

# Riesgo cardiovascular: evaluación pre-trasplante y manejo post-trasplante

**27º Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático**  
**Sevilla, 16 de Octubre de 2019**

Gonzalo Crespo

Unidad de Trasplante Hepático  
Servicio de Hepatología  
Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd  
Universidad de Barcelona

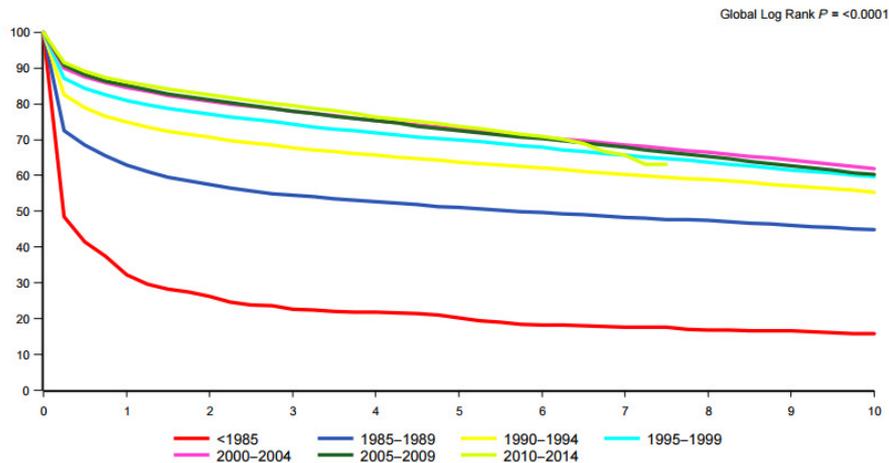
# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

---

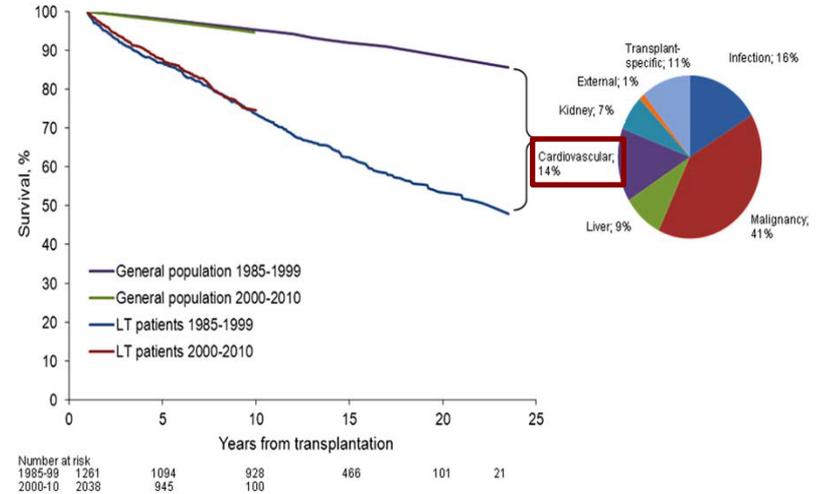
- Magnitud del problema
- Evaluación pre-trasplante
- Manejo post-trasplante

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

- Supervivencia a largo plazo tras el trasplante hepático



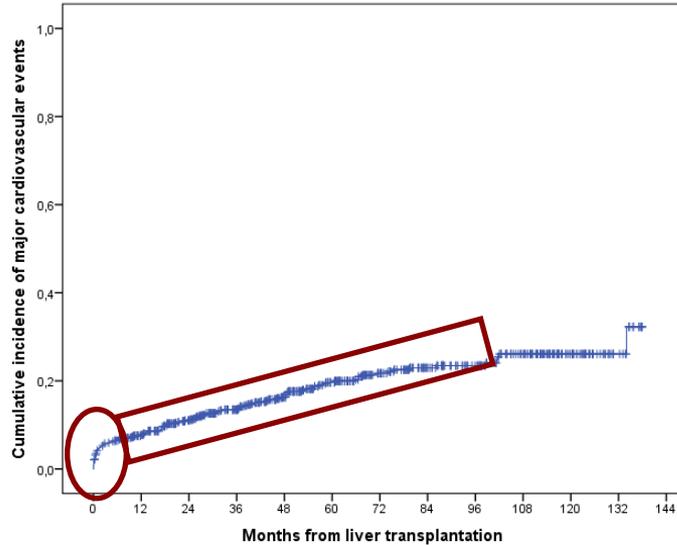
Adam et al, *Transpl Int* 2018



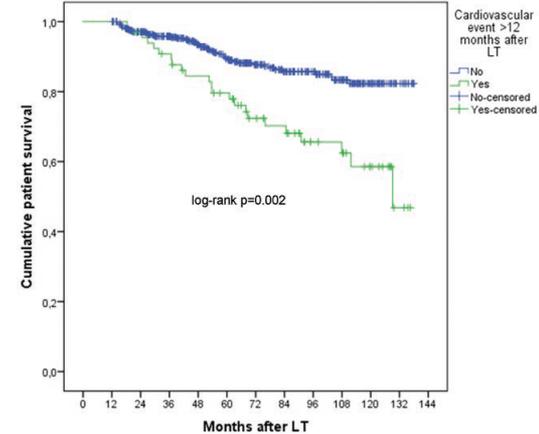
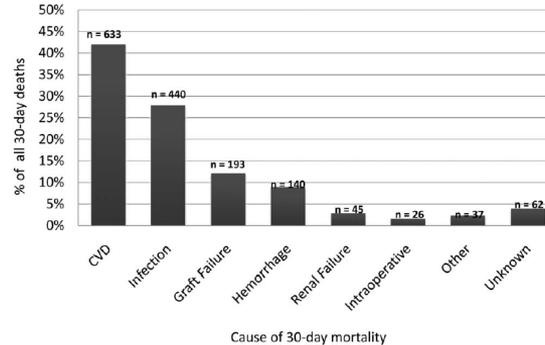
Aberg et al, *Hepatology* 2015

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

- Incidencia de eventos cardiovasculares “mayores”:  $\approx 20\%$  a los 5 años. Impacto en mortalidad precoz y tardía



Sastre et al, Transplantation 2019



VanWagner et al, Liver Transpl 2014  
Sastre et al, Transplantation 2019

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

- Cambios en características de candidatos a trasplante: ¿cambios en el riesgo?

- Menos hepatitis C
- Más EHGNA y alcohol
- Pacientes más añosos
- Más comorbilidades metabólicas y médicas

## Factores de riesgo pre-trasplante

Edad

Género masculino

Etiología hepatopatía: EHGNA, OH

Eventos CV previos

Disfunción renal

Síndrome metabólico/componentes/Framingham

*Xia et al, Curr Opin Organ Transplant 2008; Flemming et al, Hepatology 2017; Crespo et al, J Hepatol 2018; VanWagner et al, Am J Transplant 2018; Durand et al, J Hepatol 2019*

*VanWagner et al, Hepatology 2012; Di Maira et al, Liver Transpl 2015; Fussner et al, Liver Transpl 2015; VanWagner et al, Am J Transplant 2016; Konerman et al, Transplantation 2017; Sastre et al, Transplantation 2019*

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

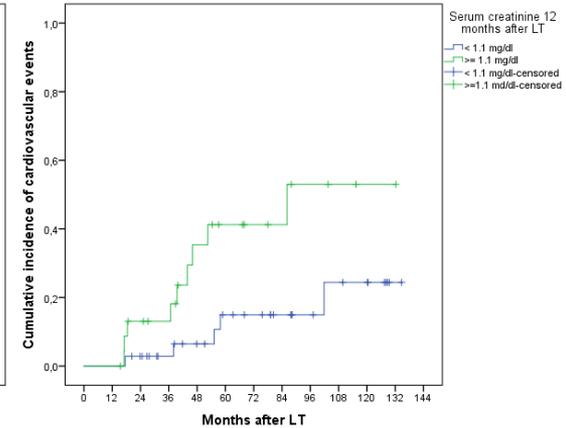
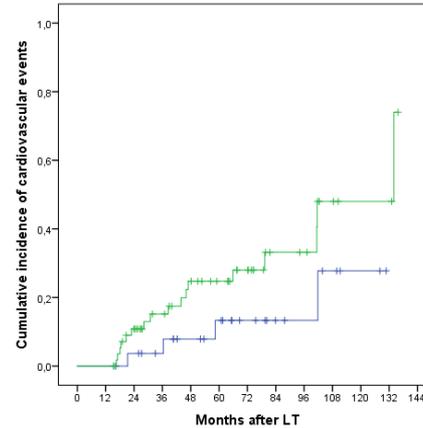
- Perfil cardiovascular de los inmunosupresores

	CsA	TAC	MMF	AZA	Esteroides	mTORi
Nefrotoxicidad	+++	+++	-	-	-	-
Neurotoxicidad	++	+++	-	-	+	-
HTA	+++	++	-	-	+++	-
Dislipemia	++	+	-	-	++	+++
Diabetes	+	+++	-	-	++	-
Osteropenia	+	+	-	-	+++	-
Proteinuria	-	-	-	-	-	++
Hirsutismo	++	-	-	-	+	-
Diarrea	+	+	+++	+	-	+
Citopenias	-	-	+++	+++	-	+

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

## - Disfunción renal precoz post-TH y eventos CV

Factors	CV event (N = 187)	No CV event (N = 741)	Univariate analysis P value	Multivariate analysis	
				P value	HR (95% CI)
<b>Main effect</b>					
Male sex, n (%)	135 (72.2)	450 (60.8)	0.001	0.08	1.38 (0.96-1.97)
Age, median (IQR)	50 (13)	50 (15)	0.292	Ns	
<b>Aetiology of liver disease</b>					
Viral	67 (35.8)	239 (32.3)	0.010	Ns	
Alcohol	56 (29.9)	150 (20.3)	<0.001		
NASH/cryptogenic	12 (6.4)	47 (6.4)	0.090		
CV diseases pre-LT	9 (4.8)	16 (2.2)	0.002	0.001	3.33 (1.62-6.84)
Use of steroids at (1 y), n (%)	15 (8)	80 (10.8)	0.465	Ns	
<b>Creatinine levels at (1 y <math>\mu\text{mol/L}</math>, median (IQR))</b>	<b>112 (32)</b>	<b>99 (28)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.01 (1.005-1.013)</b>
<b>Time-dependent covariates</b>					
LT < 2001	95 (50.8)	191 (25.8)	0.11	Ns	
LT $\geq$ 2001	92 (49.2)	549 (74.2)			
<b>Time-dependent covariates</b>					
Post-LT dyslipidaemia, n (%)	107 (57.2)	266 (35.9)	<0.001	0.003	1.14 (1.05-1.24)
Post-LT diabetes mellitus, n (%)	86 (46)	195 (26.4)	<0.001	0.009	1.12 (1.03-1.22)
Post-LT hypertension, n (%)	123 (65.8)	337 (45.5)	<0.001	0.01	1.14 (1.03-1.27)
Post-LT obesity, n (%)	69 (36.9)	200 (27)	0.001	Ns	



De Luca et al, Liver Int 2019

Sastre et al, Transplantation 2019

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

---

- Magnitud del problema
- Evaluación pre-trasplante
- Manejo post-trasplante

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

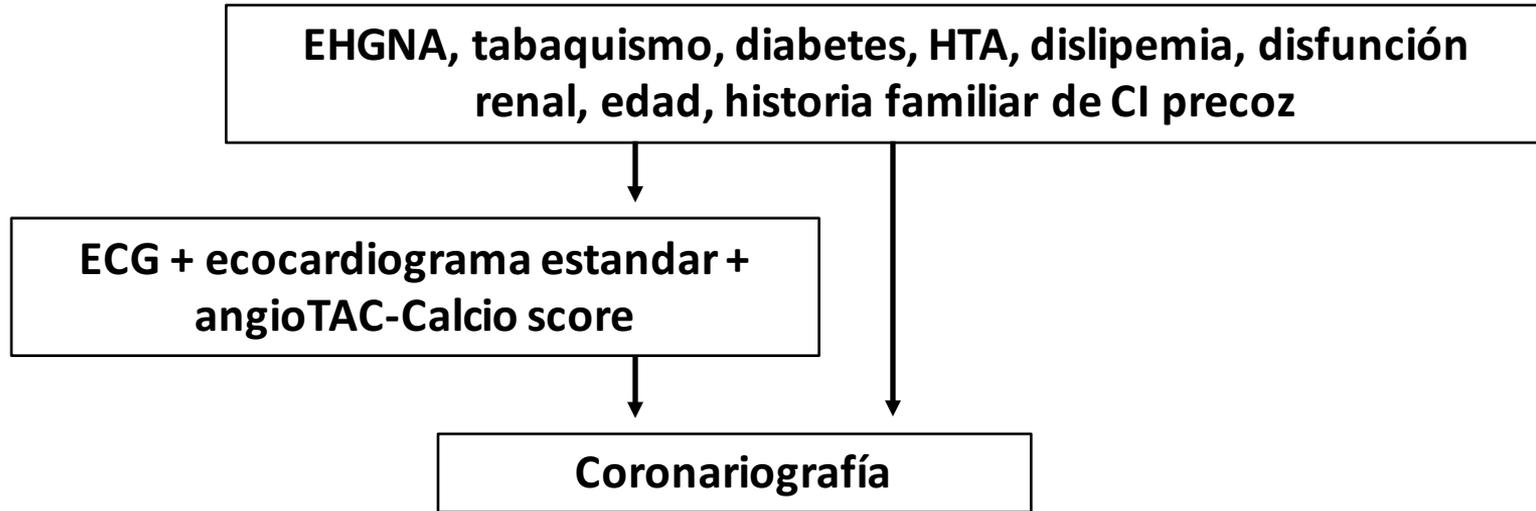
- Evaluación de la presencia de cardiopatía isquémica silente

Test	VPN	VPP	Consideraciones
Tests de estrés	60-90%	15%	Alta probabilidad de no respuesta suficiente
AngioTC-Calcio score	95%	20%	Calcio score alto asociado con mas eventos. FP
Coronariografía	N/A	N/A	Invasivo. Terapéutico. Stents de metal no recubiertos para minimizar doble antiagregación

*VanWagner et al, Am J Transplant 2018*  
*Izzy et al, Current Opin Organ Transplant 2019*

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

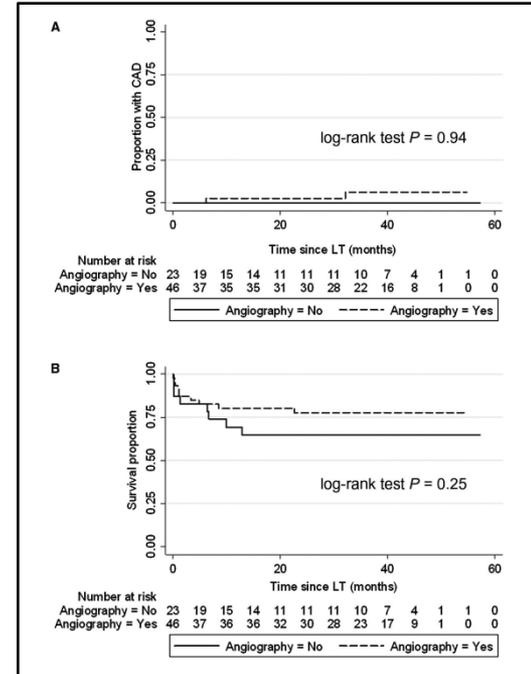
- Evaluación de la presencia de cardiopatía isquémica silente



# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

- Evaluación de la presencia de cardiopatía isquémica silente

- 202 candidatos a TH 2012-2014 (HGUGM)
- 79 pacientes evaluación anatomía coronaria
- CI (cualquier grado): 50%. Significativa: 7.7% (n=6)



# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

---

- Magnitud del problema
- Evaluación pre-trasplante
- Manejo post-trasplante

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

---

- 1. Manejo de comorbilidades metabólicas y enfermedad CV pre-TH
- 2. Identificación de pacientes con más riesgo
- 3. Modificaciones en la inmunosupresión
- 4. Manejo de comorbilidades metabólicas post-TH

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

---

- 1. Manejo de comorbilidades metabólicas y enfermedad CV pre-TH

- Obesidad!!!

- Tratamiento de la cardiopatía isquémica silente

- Control de diabetes, hipertensión, disfunción renal

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

## - 2. Identificación de pacientes con más riesgo

- >1000 TH, unicéntrico, retrospectivo
- Outcome: complicaciones CV 1 año (32%)
- Variables pre-TH
- Edad, sexo, raza, estatus laboral y educacional, historia de CHC, ICC, FA, HTA, DM, insuficiencia respiratoria
- CAROLT score

Cardiovascular Risk in Orthotopic Liver Transplantation

About CAR-OLT

Are you a patient, caregiver, or a healthcare provider?

In which country are you accessing this site?

United States

Please answer the following questions about the patient.

Age:

Sex:

Man Woman

Race:

White Black Other race

Employment Status:

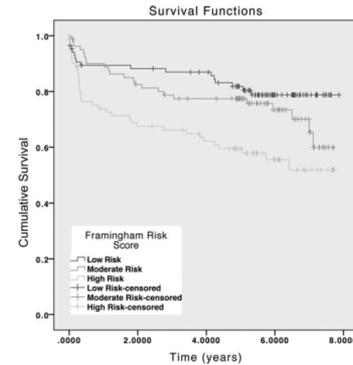
Working for income Not working for income

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

## - 2. Identificación de pacientes con más riesgo

- 250 TH
- Seguimiento 5 años
- Variables pre-TH

- 303 TH
- Seguimiento 10 años
- Scores de riesgo CV a los 6 meses post-TH



*Di Maira et al, Liver Transpl 2015*

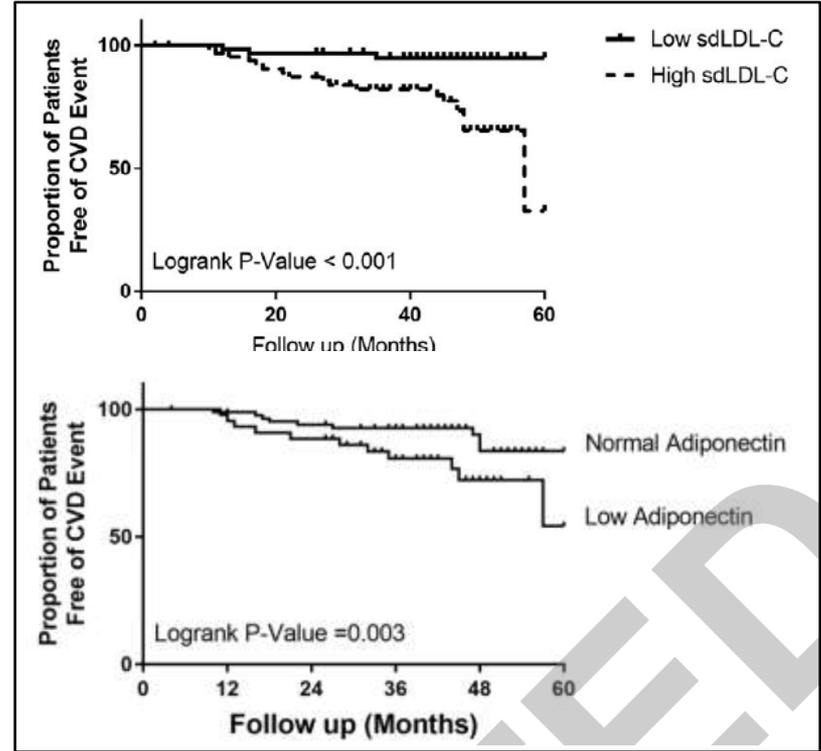
Score	AUC
SCORE	0.8
PROCAM	0.778
Framingham	0.707

*Guckelberger et al, Liver Transpl 2006*

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

## - 2. Identificación de pacientes con más riesgo

- Cohorte prospectiva (n=130) 2012-2014, VCU
- Suero: 66 meses post-LT
- Seguimiento: 45 meses (n=20 eventos)
- Biomarcadores: sdLDL-c, adiponectina



*Siddiqui et al, Transplantation 2019*

*Siddiqui et al, Hepatology 2019*

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

---

## - 3. Modificaciones en la inmunosupresión

- Menos diabetes
- Menos HTA
- Menos dislipemia

*Lladó et al, J Hepatol 2006*

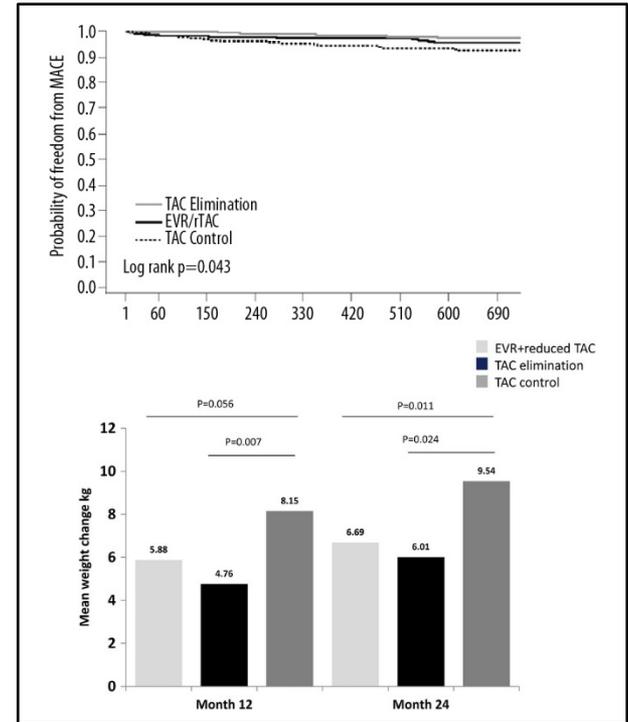
*Lladó et al, Liver Transpl 2008*

*Sgourakis et al, World J Gastroenterol 2014*

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

## - 3. Modificaciones en la inmunosupresión: otros inmunosupresores

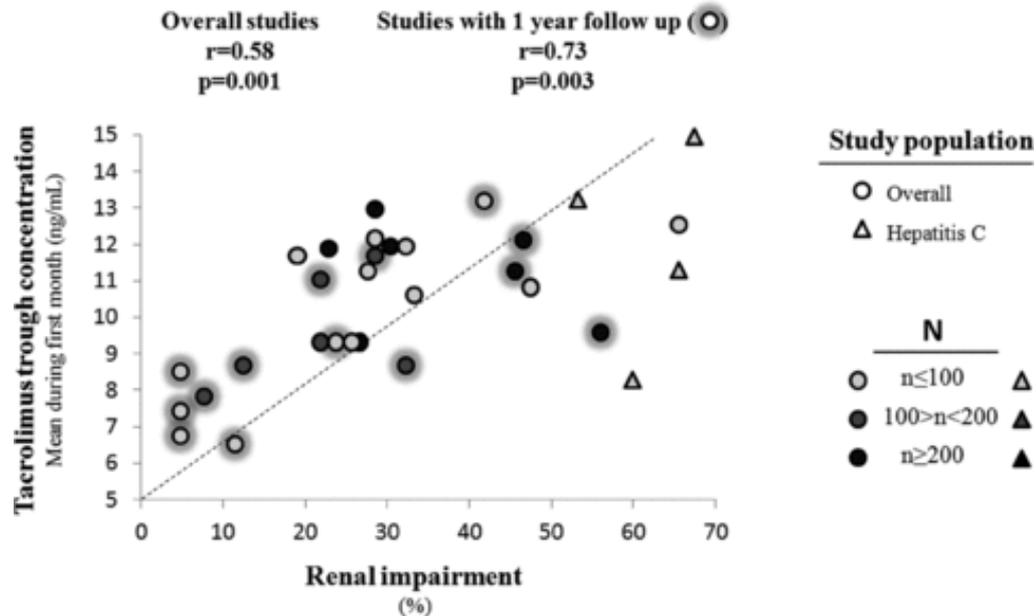
- Analisis ad hoc de CRAD2304
- 4º mes postTH: TAC control vs TAC reducido+ EVR vs EVR monoterapia
- EVR monoterapia más rechazo
- EVR + TAC mejor función renal hasta 3 años postTH, eficacia inmunosupresora similar



Saliba et al, Ann Transpl 2018  
Charlton et al, Transplantation 2017

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

## - 3. Modificaciones en la inmunosupresión: otros inmunosupresores



Rodriguez-Peralvarez et al, Am J Transplant 2012

Rodriguez-Peralvarez et al, Transplantation 2019

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

## - 4. Manejo de comorbilidades metabólicas post-TH

### The Impact of Coronary Artery Disease and Statins on Survival After Liver Transplantation

Samarth S. Patel <sup>1</sup>, Viviana A. Rodriguez,<sup>2</sup> Mohammad B. Siddiqui,<sup>1</sup> Masoud Faridnia,<sup>3</sup> Fei-Pi Lin,<sup>4</sup> Anchalia Chandrakumar,<sup>3</sup> John Laurenzano,<sup>4</sup> Joseph Clinton,<sup>4</sup> Gurukripa N. Kowlgi,<sup>5</sup> Danielle Kirkman,<sup>6</sup> Adam P. Sima,<sup>2</sup> Erika Liptrap,<sup>4</sup> Chandra Bhati,<sup>7\*</sup> and Mohammad Shadab Siddiqui<sup>1\*</sup>

### Controlling Diabetes After Liver Transplantation: Room for Improvement

Diego Alvarez-Sotomayor, MD,<sup>1</sup> Carla Satorres, MD,<sup>1</sup> Beatriz Rodríguez-Medina, MD,<sup>2</sup> Ignacio Herrero, MD, PhD,<sup>3,4</sup> Manuel de la Mata, MD,<sup>5</sup> Trinidad Serrano, MD,<sup>6</sup> Manuel Rodríguez-Perálvarez, MD,<sup>5</sup> Delia D'Avola, MD,<sup>3,4</sup> Sara Lorente, MD,<sup>5</sup> Angel Rubin, MD,<sup>1</sup> and Marina Berenguer, MD, PhD<sup>7</sup>

### Control of Blood Pressure in Liver Transplant Recipients

Belinda Martínez-Saldivar,<sup>1</sup> Jhon Prieto,<sup>1</sup> Marina Berenguer,<sup>2</sup> Manuel de la Mata,<sup>3</sup> José-Antonio Pons,<sup>4</sup> Trinidad Serrano,<sup>5</sup> Lourdes Rafael-Valdivia,<sup>1</sup> Victoria Aguilera,<sup>2</sup> Pilar Barrera,<sup>3</sup> Pascual Parrilla,<sup>4</sup> Sara Lorente,<sup>5</sup> Angel Rubin,<sup>2</sup> Enrique Fraga,<sup>3</sup> and Antoni Rimola<sup>1,6</sup>

EDITORIAL

### Mind the Gap: Statin Underutilization and Impact on Mortality in Liver Transplant Recipients

*Martínez-Saldivar et al, Transplantation 2012; Álvarez-Sotomayor et al, Transplantation 2016; Patel et al, Liver Transpl 2019; VanWagner et al, Liver Transpl 2019*

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

## - 4. Manejo de comorbilidades metabólicas post-TH

### Diabetes

- Esteroides y TAC
- Estilos de vida
- Minimizar-evitar esteroides
- Metformina +/- insulina
- Target HbA1C <7%
- Screening de complicaciones

### Hipertensión arterial

- Asociada con CsA
- Estilos de vida
- Minimizar-evitar esteroides
- Target <130/80 mmHg
- Antagonistas calcio
- IECAs/ARA2 (DM, IRC)

### Dislipemia

- Asociada con mTorInh y CsA
- Estilos de vida
- Minimizar-evitar esteroides
- Pravastatina. AG omega 3
- Target LDL <100 mg/dl

**Tabaco!!**

**Obesidad!!**

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

- 4. Manejo de comorbilidades metabólicas post-TH

Enfermería, nutricionistas, nefrólog@s, endocrinólog@s, cardiólog@s...

	Protocolo Asistencial			
	GUÍA CLÍNICA PARA EL MANEJO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE HEPÁTICO			
	Grupo de Riesgo Cardiovascular. Servicio de Hepatología		Dr. Amor, Dr. Ortega Dr. Navasa, Dr. Crespo, Dra. Sastre	
	Fecha Edición	Revisión	Periodicidad revisión	Código
	Marzo 2018	Versión 1	3 años	PM-UTH-032

**Educación y empoderamiento del paciente!!**

# Riesgo cardiovascular en el trasplante hepático

---

- Los eventos cardiovasculares son una causa importante de morbimortalidad tras el trasplante hepático y se espera que su incidencia se incremente en el futuro.
- Probablemente, una selección estricta de pacientes y el manejo correcto de la cardiopatía isquémica silente antes del trasplante son claves para mejorar la evolución tras el mismo.
- Las interacciones entre la inmunosupresión, la función renal y los eventos cardiovasculares son complejas y difíciles de elucidar.
- Se requiere equipos multidisciplinarios, programas de educación de pacientes y adherencia a las guías para mejorar nuestro manejo de la enfermedad cardiovascular post-trasplante hepático.