

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE SÍNDROME METABÓLICO
EN EL POST-TRASPLANTE HEPÁTICO**

Doctorando: Luis Vida Pérez

TITULO: *PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE SÍNDROME METABOLICO EN EL POST-TRASPLANTE HEPATICO*

AUTOR: *Luis Vida Pérez*

© Edita: UCOPress. 2017
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



TÍTULO DE LA TESIS: Prevalencia y factores de riesgo de Síndrome metabólico en el post-trasplante hepático

DOCTORANDO/A: Luis Vida Pérez

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El candidato a doctor en Medicina inició su trabajo de investigación hace 4 años bajo la dirección del director de tesis abajo firmante y ha demostrado en este tiempo transcurrido tesón y capacidad de trabajo y sacrificio al realizar el trabajo de campo en el Hospital Reina Sofía de Córdoba, estando desarrollando su labor profesional como especialista de Aparato Digestivo fuera de la ciudad e incluso de la provincia (Ciudad Real, Cabra). De todo el trabajo de campo ha desarrollado este proyecto de tesis gracias a una importante habilidad para el análisis científico de los datos obtenidos. Fruto de esta labor se presenta este trabajo, como expresión de la capacidad técnica, investigadora y científica, en condiciones óptimas para hacerse acreedor al título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal.

Las publicaciones derivadas del trabajo arriba mencionado son las siguientes:

1. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Bilbao. 5-7 de Octubre de 2011. Modificación del perfil clínico del donante hepático y limitación de la ecografía en la estimación de la esteatosis. **Luis Vida Pérez** (1), Antonio Poyato González (2), Jose Luis Montero Álvarez (2), Pilar Soto Escribano (2), Pilar Barrera Baena (2), Guadalupe Costán Rodero (2), Juan Manuel Sánchez Hidalgo (3), Sebastián Rufián Peña (3), Manuel De la Mata García (1) (1)Sección de Aparato Digestivo, Hospital Santa Bárbara, Puertollano (Ciudad Real), España, (2)Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Área Médica, Sección de Hepatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España, (3)Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Área Quirúrgica, Cirugía Hepatobiliar y Trasplante hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. COMUNICACIÓN ORAL.
2. XXV Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Málaga 7-9 de Octubre de 2015. Análisis de los factores de riesgo de síndrome metabólico en el trasplante hepático. Autores: **L. Vida Pérez**, J.L. Montero Álvarez, A. Poyato González, J. Briceño Delgado, G. Costán Rodero, E. Fraga Rivas, P. Barrera Baena, M. De la Mata García. Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo.

Sección de Hepatología y Trasplante hepático. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

3. **Vida Pérez L**, Montero Alvarez JL, Poyato Gonzalez A, Briceño Delgado J, Costan Rodero G, Fraga Rivas E, Barrera Baena P, De la Mata Garcia M. Prevalence and Predictors of Metabolic Syndrome After Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2016 Sep;48(7):2519-2524. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.08.029. PubMed PMID: 27742339. FACTOR DE IMPACTO: 0,867-Q4.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 22 de junio de 2017

Firma del/de los director/es



Fdo. Dr. José Luis Montero Álvarez

Nota:

Al tratarse de tesis con necesidad de evaluación externa, proponemos para consideración de la Comisión del Doctorado de la Universidad de Córdoba, los siguientes evaluadores por su conocimiento profundo del área científica y médica del presente proyecto de tesis::

Dr. Francisco Javier Salmerón Escobar, catedrático de Digestivo de la Universidad de Granada. Correo electrónico: fsalmero@ugr.es

Dr. Javier Briceño Delgado, profesor asociado de Cirugía de la Universidad de Córdoba y Jefe de la Unidad Clínica de Cirugía General del Hospital Universitario reina Sofía de Córdoba. Correo electrónico: javibriceno@hotmail.com

Dr. Raúl Andrade Bellido, catedrático de Digestivo de la Universidad de Málaga. Correo electrónico: andrade@uma.es

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE SÍNDROME METABÓLICO EN EL POST-TRASPLANTE HEPÁTICO

Resumen

Los avances en las técnicas quirúrgicas y la mejora de las terapias médicas, en especial la inmunosupresión, ha condicionado un descenso en la mortalidad por causas directamente relacionadas con el trasplante hepático (TH). El desarrollo del síndrome metabólico (SM) en estos pacientes es un factor determinante en la supervivencia, especialmente por su implicación en las complicaciones cardiovasculares que aparecen a medio y largo plazo.

La aparición de SM no está sólo condicionada por el TH sino también por las características del injerto y las enfermedades asociadas del donante. Varios estudios describen cómo las enfermedades cardiovasculares así como la existencia de SM en el donante, influyen en la supervivencia y complicaciones post-TH del receptor.

Una consideración especial merecen los pacientes trasplantados por infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en los que la recidiva en el injerto, considerada como universal, ocurre de forma más precoz y agresiva en los pacientes con SM, en ellos la resistencia a la insulina juega un papel fundamental.

Se requieren de forma urgente estudios que aclaren cual es la verdadera prevalencia de SM en el TH y sus factores de riesgo, así como su relación con la gravedad de la recidiva viral C que permitan aplicar medidas preventivas y mejorar el pronóstico.

Palabras clave. Síndrome metabólico. Trasplante hepático. Infección por el virus de la hepatitis C.

Abstract

Advances in surgical techniques and improved medical therapies, specially related to immunosuppression, have decreased the mortality of liver transplantation (LT). The development of metabolic syndrome (MS) in these patients is a determining factor in medium and long term mortality caused by cardiovascular diseases.

The onset of MS is not caused only by the transplantation but also by graft factors and associated diseases of the donor. Several studies have described the relationship between cardiovascular diseases and donor's SM features.

A special mention goes to patients transplanted for viral hepatitis C (VHC). In those patients the recurrence of VHC infection in the graft is considered universal, it occurs earlier, aggressively and with poorer response to antiviral therapy in patients with MS , in which the insulin resistance plays a key role.

Studies to clarify prevalence of MS in these patients, risk factors and the possible relationship with the severity of HCV recurrence in the graft are required to implement preventive measures and improve prognosis in this population.

Key words: Metabolic syndrome. Liver transplantation. Viral hepatitis C.

ÍNDICE

1. Introducción y antecedentes sobre el tema

1.1. Definición de síndrome metabólico

1.2. Síndrome metabólico y enfermedad hepática

1.3. Trasplante hepático y síndrome metabólico

1.3.1. Componentes del SM en el post-TH

1.3.1.1. Hipertensión arterial

1.3.1.2. Diabetes mellitas

1.3.1.3. Obesidad

1.3.1.4. Hiperlipemia

1.3.2. Síndrome metabólico

1.4. Factores de riesgo de síndrome metabólico en el post-trasplante.

1.5. Síndrome metabólico en pacientes trasplantados por el VHC

1.6. Papel de la inmunosupresión en el desarrollo de síndrome metabólico

1.7. Otras consecuencias del síndrome metabólico en el post-trasplante hepático

2. Objetivos.

3. Pacientes y métodos.

4. Resultados.

4.1. Estudio descriptivo.

4.1.1. Muestra global – Cohorte total.

4.1.1.1. Variables pre-trasplante.

4.1.1.2. Variables del trasplante.

4.1.1.3. Variables post-trasplante

4.1.2. Pacientes trasplantados por Cirrosis C.

4.1.2.1. Variables pre-trasplante

4.1.2.2. Variables del trasplante

4.1.2.3. Variables post-trasplante

4.1.3. Mortalidad.

4.2. Estudio comparativo.

4.2.1. Muestra global versus pacientes con cirrosis VHC

4.2.2. Cirrosis C: Recidiva versus recidiva grave.

4.2.3. Cirrosis etílica versus Cirrosis C.

4.2.4. Síndrome metabólico vs No síndrome metabólico:

4.2.4.1. Muestra global.

4.2.4.2. Cirrosis C.

4.2.4.3. Cirrosis etílica.

4.2.5. Mortalidad.

4.3. Determinación de factores de riesgo de SM.

4.3.1. Toda la muestra.

4.3.1.1. Variables pre-trasplante

4.3.1.2. Variables post-trasplante

4.3.2. Cirrosis C.

4.3.2.1. Variables pre-trasplante

4.3.2.2. Variables post-trasplante

5. Discusión, limitaciones y conclusiones.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES SOBRE EL TEMA

1.1. Definición de síndrome metabólico

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF), el síndrome metabólico (SM) se define como la existencia de obesidad abdominal (perímetro abdominal mayor de 80 ó 90 cm según sea mujer o hombre) y al menos dos criterios de los siguientes: glucemia basal mayor de 100 mg/dl, presión arterial sistólica (TAS) mayor de 130 mm de Hg y/o presión arterial diastólica (TAD) mayor de 85 mm Hg, HDL-colesterol menor de 50 ó 40 mg/dl según sexo y triglicéridos mayores de 150 mg/dl (1, 2). (Tabla 1).

Tabla 1. Definición de SM según la Federación Internacional de Diabetes (IDF).

<p>Perímetro abdominal (circunferencia de la cintura en cm)*</p> <p>*Si el IMC es >30kg/m², se da por hecho que existe obesidad central y no es necesario medir la circunferencia de la cintura</p>	<p>Varones ≥ 90 Mujeres ≥ 80</p>
<p>Más dos de los siguientes:</p>	
<p>Alto nivel de glucosa en plasma</p>	<p>Glucosa en plasma en ayunas ≥ 100 mg/dl o diabetes tipo 2 ya diagnosticada</p>
<p>Hipertensión arterial</p>	<p>Sistólica: ≥ 130 mmHg o diastólica: ≥ 85 mmHg ó tratamiento para una hipertensión previamente diagnosticada</p>
<p>Nivel disminuido de colesterol HDL</p>	<p>< 40 mg/dl en varones < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico</p>
<p>Nivel elevado de triglicéridos</p>	<p>≥ 150 mg/dl o seguir un tratamiento específico</p>

La Asociación Americana de Cardiología define el SM como la asociación de al menos 3 de los siguientes factores: perímetro abdominal mayor de 88 cm (mujeres) ó 102 cm (hombres), glucemia basal mayor de 100 mg/dl, TAS mayor de 130 y/o TAD > 85 mm Hg, HDL menor a 50 mg/dl (mujeres) ó 40 mg/dl (hombres) y trigliceridemia superior a 150 mg/dl (3).

En 1998, el grupo de trabajo sobre diabetes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporcionó una definición más funcional del SM que incluía la diabetes tipo 2 ó alteración de la tolerancia a la glucosa, coincidiendo con al menos dos de los cuatro requerimientos que se citan a continuación: hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, y microalbuminuria (4).

En 2001, el Panel III de Tratamiento de Adultos (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los Estados Unidos de América propuso unos criterios similares con la diferencia de que en lugar de considerar a la resistencia a la insulina como componente necesario la considera como uno más. De las 5 enfermedades, deben reunirse al menos tres para llegar al diagnóstico de SM (3). Una de ellas es la obesidad visceral. En dicha definición hay diferencias sutiles a la hora de considerar el valor de perímetro abdominal a partir del cual se puede hablar de obesidad central (102 cm o más en varones y 88 cm o más en mujeres).

A pesar de las múltiples clasificaciones, la de la IDF es la más aceptada para su aplicación en la población de pacientes trasplantados hepáticos pues considera a la obesidad central como característica pivotal de los pacientes y permite hacerla equivalente a un $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ con lo que se elimina el sesgo que supone la ascitis que es muy prevalente en los pacientes con hepatopatía avanzada (5).

Aunque la presencia de alguna de las enfermedades del SM es suficiente para tener más riesgo de mortalidad de origen cardiológico, se ha descrito que la presencia de 3 ó más eleva la probabilidad de padecer eventos coronarios mayores por encima del 50% (6, 7, 8).

Lakka y cols realizaron un estudio de cohortes prospectivo con 1209 hombres finlandeses entre 42 y 60 años entre 1984 y 1989 que inicialmente no padecían ninguna enfermedad cardiovascular ni cáncer ni DM con fecha de final de seguimiento en

diciembre de 1998. Dicho estudio mostró que el SM se asociaba a una mortalidad por causas cardiovasculares casi 3 veces mayor comparada con la población control (9).

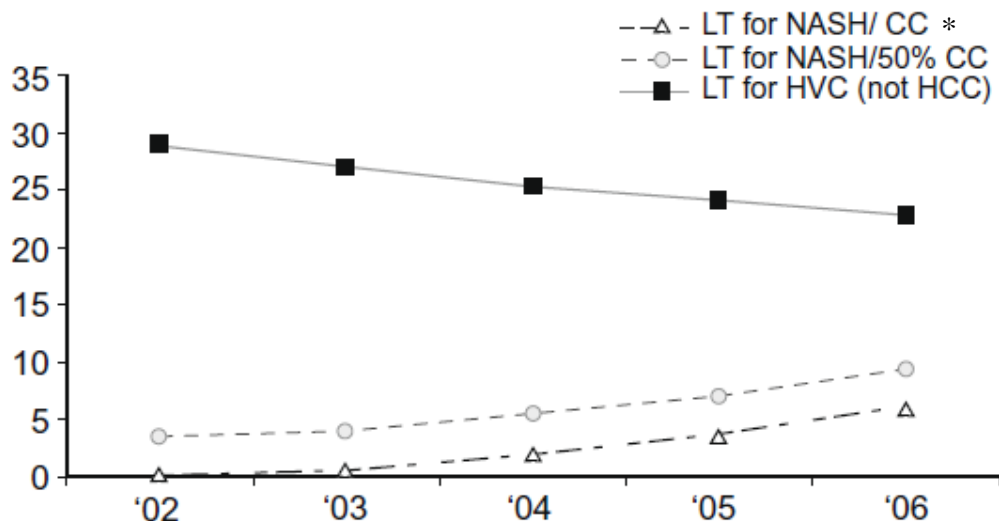
1.2. Síndrome metabólico y enfermedad hepática

La prevalencia de SM en los pacientes con cirrosis y enfermedad hepática terminal no es bien conocida y puede variar según la etiología. Por ejemplo se sabe que en los pacientes con cirrosis criptogénica es significativamente mayor (29% comparada con 6% en cirrosis de otras etiologías) (10, 11).

La baja resistencia vascular sistémica característica de la cirrosis y los deficientes niveles lipídicos asociados a las enfermedades hepáticas crónicas reducen la posibilidad de alcanzar criterios suficientes para poder diagnosticar el SM. Hemos de reseñar que a pesar de ello, hay estudios que muestran tasas de obesidad de entre 24-47% y de diabetes del 20-47% en pacientes cirróticos (11). Se ha sugerido que la DM, la HTA y la insuficiencia renal, confieren un aumento de mortalidad global tras el TH (12).

Una de las manifestaciones hepáticas del SM es el denominado hígado graso no alcohólico (HGNA). Aunque la frecuencia de la enfermedad hepática terminal entre estos pacientes no es bien conocida, sabemos que la indicación de trasplante hepático por esta patología ha aumentado anualmente desde el año 2001 y en la actualidad supone la cuarta causa más frecuente de TH estimándose que será la indicación más frecuente en los próximos 10-20 años (13). Por tanto se trata de un problema de salud pública, pues es consecuencia de la sobrealimentación y obesidad, patología que afecta a más de 30 millones de personas en Estados Unidos. Se estima que aproximadamente 600.000 desarrollarán cirrosis (14). De hecho el HGNA es más frecuente en los pacientes que presentan un IMC mayor de 30 Kg/m² antes del trasplante (15, 16). La

magnitud del problema viene incrementada por la alta incidencia de HGNA descrita también en el post-TH (25-60%).



* LT: Trasplante hepático.
 NASH: Esteatohepatitis no alcohólica.
 HCV: Hepatitis C.
 HCC: Hepatocarcinoma.

Figura 1. Evolución de las principales indicaciones y enfermedades relacionadas con el TH en los últimos años. La NAFLD será la indicación más frecuente de TH antes de 2020. (Adaptado de Journal of Hepatology 2010; 53:199–206) (20).

1.3. Trasplante hepático y síndrome metabólico

La influencia recíproca que tienen el SM y el TH es cada vez más notoria y conocida.

En un estudio de un escaso número de pacientes, aquellos con HGNA bien en el injerto nativo o en el del donante tenían una mayor probabilidad de desarrollar HGNA en el post-TH (16). De igual forma el aumento del peso post-TH se ha asociado también a HGNA. Así un trabajo halló que los enfermos con un aumento del peso corporal post-TH mayor de un 10% tenían un mayor riesgo de desarrollar HGNA de novo.

La recurrencia de la enfermedad es multifactorial y se ha implicado también a la medicación inmunosupresora. Así por ejemplo, se ha visto como los pacientes trasplantados por HGNA tienen más riesgo de recurrencia de la enfermedad en el injerto

si tienen elevada exposición a los esteroides o desarrollan resistencia periférica a la insulina (17,18).

La calidad de vida a largo plazo del paciente trasplantado hepático depende de la inmunosupresión y sus efectos secundarios así como de la función del injerto. Las causas principales de disfunción del injerto son la aparición de rechazo crónico y sobre todo la recidiva de la enfermedad primaria, principalmente la reinfección por VHC (19). En el primer año tras el TH, incluyendo el periodo de hospitalización, las complicaciones más frecuentes son: alteraciones cardíacas, respiratorias y renales, reintervenciones, las derivadas de la inmunosupresión, disfunción precoz del injerto, infecciones, patología biliar y vascular y el rechazo agudo/subagudo que aparecen en torno a un 10% de los pacientes.

A partir del primer año post-TH la prevalencia anual de complicaciones es del 2-3% e incluyen por un lado las relacionadas con la inmunosupresión: HTA, dislipemia, insuficiencia renal, obesidad, riesgo cardiovascular, tumores “de novo” y por otro las que pueden provocar una disfunción tardía del injerto: rechazo crónico, recidiva de la enfermedad primaria y las complicaciones biliares o vasculares tardías (21).

Las causas relacionadas con la técnica quirúrgica así como las complicaciones post-operatorias, el rechazo o las infecciones tienen escaso protagonismo en las muertes tardías post-TH, siendo cada vez más importantes las causas no relacionadas directamente con el injerto como las enfermedades cardiovasculares, que provocan una elevada proporción de las muertes de causa no relacionada con el injerto (19-42%) (12, 22, 23, 24).

Con la disponibilidad del TH como tratamiento efectivo para la enfermedad hepática terminal (con tasas de supervivencia del 85-90% al año y 70% a los 5 años), la aparición del SM está siendo cada vez más reconocida e influyente en la supervivencia (25). En

un trabajo se mostró que el riesgo relativo para muerte cardiovascular en el grupo trasplantado es de 2,5 (26). Sin embargo no hay revisiones sistemáticas que examinen el desarrollo de SM o alguno de sus componentes tras el TH. Muchos de los donantes, cada vez más añosos, fallecen de enfermedades secundarias al SM (por ejemplo accidentes cerebrovasculares) que potencialmente pueden tener repercusiones en el injerto modificando a su vez el perfil de riesgo cardiovascular del receptor. Para concretar en cifras, la edad media de los donantes hepáticos según los datos de la Organización Nacional de Trasplante 2014 es fue de 60 años. Casi una cuarta parte de los donantes tenían una edad comprendida entre los 60 y los 70 años y un 30% tenían más de 70 años. En nuestra comunidad autónoma más de la mitad de los donantes eran mayores de 60 años (27).

No solo están cambiando las características de los donantes sino que además el pool de los mismos está sensiblemente lastrado por la obesidad y la esteatosis, ambas relacionadas con el riesgo cardiovascular, lo que hace que se desestimen muchos órganos. La presencia de SM en el donante parece ser un factor de riesgo más para el desarrollo de SM en el post-TH y debe ser considerado como un parámetro importante.

Además, los pacientes trasplantados de hígado tienen más riesgo de complicaciones isquémicas y cardiovasculares comparados con una población de la misma edad y sexo según datos de la Oficina para la Estadística Nacional (RR=3,37). En los pacientes trasplantados por cirrosis VHC, la presencia de SM se asocia a la progresión a fibrosis más allá del año post-TH comparada con los pacientes sin SM (28, 29). La prevalencia absoluta de DM aumenta desde aproximadamente el 15% antes del trasplante hasta el 30-40% tras el mismo y de forma similar la HTA cuya prevalencia pre-TH es inferior al 15% aumenta hasta el 60-70% en el post-TH (30, 31, 32). También la hiperlipemia,

poco común antes del trasplante, se aprecia en alrededor del 50-70% de los pacientes trasplantados hepáticos (31).

Como se mencionó con anterioridad es indudable la influencia del régimen inmunosupresor empleado en la aparición de dichas enfermedades. A grandes rasgos es sabido que la alteración del metabolismo lipídico en los pacientes trasplantados se ha asociado con la administración de corticoesteroides mientras que la HTA se ha asociado al uso de inhibidores de la calcineurina (ICNs).

En la tabla 2 se resumen los principales estudios sobre las enfermedades relacionadas con SM en los pacientes trasplantados hepáticos.

Tabla 2. Resumen de estudios en los que se ha evaluado la prevalencia de SM o de sus componentes tras el TH (n: número de pacientes. HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. SM: síndrome metabólico).

Autor	n	Tiempo de seguimiento	HTA (%)	DM (%)	Obesidad (%)	Dislipemia (%)	SM (%)
<i>Stegall et al (41)</i>	123	1 año	69	13	40	31	-
<i>Laryea et al (42)</i>	118	18 meses	62	61	-	46	58
<i>Francioso et al (43)</i>	75	1 año/> 54 meses	-	-	-	-	42,7 (39/46)
<i>Bianchi et al (5)</i>	296	1 año	51,5	37,8	57,4	46	45
<i>Kallwitz et al (44)</i>	204	> 1 año	85,3	58,3	52	47,5	59-63

1.3.1. Componentes del SM en el post-trasplante.

1.3.1.1. Hipertensión arterial (HTA).

La HTA en el post-TH tiene una incidencia del 50-70 % (33). Como mecanismos patogénicos se han propuesto la vasoconstricción renal inducida por los fármacos inmunosupresores anticalcineurínicos como la ciclosporina y tacrolimus o la patología asociada como diabetes u obesidad. Se recomienda tratamiento dietético y ejercicio físico. Las cifras tensionales recomendadas son

inferiores a 140/90 mm de Hg si no hay factores de riesgo cardiovascular y menores a 130/80 mm de Hg si éstos están presentes. Como medidas adicionales recomendadas se acepta la sustitución de ciclosporina por tacrolimus, el uso de MMF y la reducción o suspensión de los esteroides.

1.3.1.2. Diabetes mellitus (DM).

La DM post-TH incluye tanto a la existente antes del TH y a la de aparición de novo (30 %) (34, 35). Para intentar minimizar su aparición post-TH se recomienda el cambio de tacrolimus por ciclosporina, la reducción de esteroides, el tratamiento dietético y de la obesidad y el ejercicio físico. Se han considerado como factores de riesgo de DM post-TH: obesidad, edad superior a 40 años, tener antecedentes familiares de DM tipo 2, hiperlipemia, uso de esteroides o tacrolimus y la etiología por virus C.

1.3.1.3. Obesidad.

La incidencia de obesidad está también aumentada en los pacientes trasplantados (60-70%) y en su patogenia se han implicado factores higiénico-dietéticos entre otros así como del tipo de régimen inmunosupresor empleado (35).

Hay varios trabajos que exponen un aumento del peso en los pacientes trasplantados. La desnutrición típica de las hepatopatías avanzadas que padecen estos pacientes antes del trasplante se invierte en el post-TH. Ello es debido a múltiples factores como la medicación esteroidea, el sedentarismo o la mejora del apetito.

En la siguiente tabla se resumen los factores que se han asociado más frecuentemente a la obesidad en el periodo post-TH.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a obesidad post-TH (36, 37).

Obesidad
IMC del donante elevado
Ausencia de rechazo agudo
Uso de CyA más allá del primer año post-TH
Uso de esteroides dosis altas en segundo año post-TH
Estado civil casado

Su tratamiento es complejo e incluye ejercicio físico, dieta, control de la DM, tratamientos médicos (orlistat), e incluso se ha sugerido la utilidad de cirugía bariátrica...(35).

1.3.1.4. Hiperlipemia.

La hiperlipemia es también común en esta población alcanzando tasas entre el 60-85 % (en especial la hipertrigliceridemia) (32, 33). Su patogenia vuelve a ser multifactorial. Se han implicado al régimen inmunosupresor (el uso de tacrolimus provoca menos hiperlipemia que la ciclosporina y los esteroides), historia familiar, enfermedad cardiovascular concomitante, edad, sexo y tabaquismo entre otros. Se recomienda tratamiento dietético y ejercicio físico aunque la hiperlipemia post-TH es generalmente resistente a intervenciones dietéticas. Se han probado tratamientos con estatinas y fibratos con resultados óptimos. Además de la elección de la dosis de ICNs, y el cese de los corticoides se debe considerar el tratamiento con estatinas en los pacientes con hiperlipemia persistente de forma precoz. Sin embargo el uso de estatinas puede favorecer el desarrollo de miopatía en especial cuando se administran de forma simultánea con CyA y tacrolimus que inhiben a la enzima citocromo p450 3A4, la cual

metaboliza la mayoría de estatinas. Este riesgo se puede minimizar con el uso de la pravastatina que no sigue la ruta metabólica de la citocromo P450 3A4 confiriéndole menor toxicidad muscular (35).

En un estudio de Rodríguez Perálvarez et al, en el que se incluyeron 90 adultos sometidos a trasplante hepático entre Enero 2006 y Octubre 2009 durante el primer año postrasplante, todos los pacientes que recibieron el órgano de un donante dislipémico desarrollaron hipercolesterolemia de novo al año mientras que entre los donantes no dislipémicos la incidencia de hipercolesterolemia en el receptor fue significativamente menor (38).

1.3.2. Síndrome metabólico.

A pesar de todos los antecedentes, no está claro el verdadero impacto del SM en la mortalidad global post-TH. La tercera encuesta nacional de salud y nutrición en el año 1999-2000 estimó que la prevalencia de SM ajustada por edad en la población adulta no trasplantada de los Estados Unidos de América era del 24% (1) . El SM va asociado habitualmente a otra circunstancia de difícil manejo clínico como es la resistencia a la insulina.

1.3.2.1. Componentes del síndrome metabólico en el post-TH

Tanto la obesidad como la diabetes han sido relacionadas con la resistencia a la insulina y ésta ha sido implicada de forma directa en la agresividad clínica de la hepatitis crónica C así como en la respuesta al tratamiento antiviral con interferón alfa (IFN-alfa) pegilado y ribavirina en enfermos no trasplantados (30, 39, 40). La resistencia a la insulina, al igual que el SM, son más prevalentes en el contexto del TH (40-50%).

Conocer bien los distintos componentes del SM en el post-TH contribuye a su prevención y a disminuir la mortalidad derivada del SM en el post-TH. Carecemos de estudios sistemáticos que examinen el desarrollo del SM bien sea en su totalidad o con sus enfermedades aisladamente tras el TH.

Se trata de estudios retrospectivos en los que se pone de manifiesto una elevada prevalencia de los componentes individuales del SM como la DM, HTA, dislipemia y obesidad en los pacientes trasplantados (45-53).

La DM post-trasplante, HTA post-TH y la cirrosis criptogénica se han asociado a una mayor mortalidad post-trasplante. En la recurrencia de la infección por VHC, la principal causa de mortalidad está relacionada con la resistencia a la insulina y con la obesidad que constituyen dos de los puntos cardinales del SM (54).

En la base de la patogenia del SM, la prevención de la resistencia insulínica es una de las claves del tratamiento. Los niveles de insulina y glucosa son parámetros bioquímicos fáciles de determinar que se pueden usar para calcular el modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA) mediante la fórmula expresada en la figura número 2.

$$\frac{\text{Glucosa basal (mmol/L)} \times \text{Insulina basal (microU/mL)}}{22,5}$$

Un valor mayor de 2,5 indica resistencia a la insulina.

La epidemia que supone la obesidad ha tenido un gran impacto en el TH. Entre 1990 y 2006 la proporción de receptores de TH clasificados como obesos ha aumentado desde un 15% a principios de los 90 a un 25% desde el año 2002 lo que significa que el peso de los pacientes trasplantados ha aumentado de media 1

kilogramo al año en ese periodo. Un análisis del registro de donantes de órganos concluyó que la mortalidad a los 5 años de los pacientes trasplantados era mayor si sus donantes tenían obesidad grado 2 (IMC mayor de 35 Kg/m²) y grado 3 (IMC mayor de 40 Kg/m²) (55).

En un estudio reciente en el que se incluyeron 204 pacientes trasplantados, Kallwitz et al determinaron una prevalencia de SM del 58,8% y de 63,5% en aquellos pacientes con más de un año de seguimiento post-TH (44). El SM fue mayor cuanto más tiempo llevaba el paciente trasplantado así como en los pacientes de edad más avanzada. Se realizó un segundo análisis para los pacientes con más de un año de evolución post-TH y en el análisis multivariante se apreció relación entre el SM y una menor actividad física, la edad avanzada y presencia de DM antes del trasplante.

Otro trabajo que incluyó 117 pacientes con una media de seguimiento de 3 años post-TH usó los criterios diagnósticos de SM del ATP III y los criterios de la IDF y comprobó cómo las cifras de glucosa en sangre aumentaron con el paso de los años así como el perímetro abdominal y la grasa corporal. Los factores asociados al SM fueron la edad, la historia familiar de DM, obesidad previa a la enfermedad hepática y la distribución central de la grasa corporal. La prevalencia encontrada en este estudio alcanza el 44,8% ó el 53,3% según se empleen los criterios de ATP III ó de la IDF respectivamente. Se concluyó que la prevalencia de SM en los pacientes trasplantados hepáticos es significativamente mayor que en la población general (56).

La aparición del SM post-TH puede ser precoz. Lunatia et al estudiaron 84 pacientes cirróticos y mostraron que la prevalencia de SM antes del TH fue del 16,6% y a los 3, 6 y 12 meses post-trasplante del 32,1%, 35,7% y 39,5%

respectivamente (57). En su aparición influyeron la DM o la historia familiar de la misma y el sobrepeso basal. Tras el TH se apreciaron elevaciones significativas de: colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, TAS y TAD en todos los pacientes mientras que la hemoglobina glicosilada y la creatinina aumentaron sólo en los pacientes que desarrollaron SM. En estos últimos pacientes se apreciaron también valores más elevados de triglicéridos, IMC, perímetro abdominal, grasa corporal y TAS, y se objetivó una mayor prevalencia de DM, hipertrigliceridemia, HTA y obesidad (57).

Además de la enfermedad cardiovascular y la DM, los pacientes con SM tienen una mayor incidencia de otras enfermedades como esteatosis hepática, hiperuricemia, colelitiasis, enfermedad poliquística ovárica y trastornos del sueño (41, 58).

1.3.2.2. Síndrome metabólico y supervivencia post-TH

El SM influye en la supervivencia de los pacientes trasplantados. Es bien conocido que las causas más frecuentes de muerte post-TH son en frecuencia descendente el fallo del injerto (especialmente secundario a la recurrencia de la hepatitis C), tumores de novo, enfermedad cardiovascular, infecciones y fallo renal.

Con el aumento de la supervivencia a largo plazo tras el TH aumentan las posibilidades de aparición de SM y por ende la tasa de morbimortalidad que se asocia con frecuencia a complicaciones cardiovasculares. La mortalidad por estas causas alcanza el 20% lo que supone un riesgo relativo 3 veces mayor que la población general. En una revisión sistemática americana realizada en 2012 incluyó 12 estudios observacionales que informaron de la evolución de enfermedades cardiovasculares en 4792 pacientes trasplantados. Se estimó que

el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares a los 10 años fue del 13.6%. Las estimaciones agrupadas de los estudios casos–controles mostraron que el grupo de pacientes trasplantados tenía aproximadamente un 64% más de riesgo de desarrollar eventos que los controles. En los pacientes trasplantados, aquellos con SM tenía 4 veces más posibilidades de tener un evento cardiovascular (59).

1.4. Factores de riesgo de síndrome metabólico en el post-trasplante.

Por todo lo expuesto con anterioridad sabemos que el SM constituye un factor de riesgo más que debe ser considerado en la evaluación pre-TH (60). A su vez existen varios factores de riesgo de aparición de SM en el periodo post-TH si bien éstos han sido extraídos de los escasos estudios retrospectivos y con pequeño tamaño muestral por lo que estos resultados deben ser corroborados por estudios multicéntricos y randomizados (tabla 4).

Recientemente se han aportado datos sobre factores de riesgo de SM en un estudio de 81 pacientes en el que describen una prevalencia de DM de novo post-TH del 9,3% siendo la obesidad su único factor de riesgo independiente. La glucemia basal alterada pre-TH y la pobre función inicial del injerto constituyen factores de riesgo de DM post-TH. Los autores concluyen que los factores de riesgo de hipercolesterolemia al año del TH son la edad avanzada del paciente y la disfunción renal postoperatoria. También que la elevación del IMC pre-TH es factor de riesgo de hipertrigliceridemia (61).

Tabla 4. Factores de riesgo que se han relacionado con el SM post-TH (20, 23, 24, 35).

Demográficos	Clínicos		Causa de la cirrosis
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Sexo masculino 	Pretrasplante	Postrasplante	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis C • Alcohol • Criptogenética
	Diabetes Mellitus Historia de tabaquismo	Aumento del IMC Régimen inmunosupresor empleado Uso de esteroides	

1.5. Síndrome metabólico en pacientes trasplantados por el virus de la hepatitis C

El SM post-TH parece ser especialmente frecuente en los pacientes trasplantados por cirrosis por VHC. Se ha sugerido un riesgo duplicado de SM en este grupo de pacientes en comparación a otras etiologías de cirrosis (5, 62). En una cohorte de pacientes con hepatitis crónica C, la prevalencia de SM post-TH fue de aproximadamente el 50% al año (19). Por el contrario la prevalencia de SM es muy baja en los pacientes con cirrosis de origen biliar, probablemente por la afectación tardía de los hepatocitos que son los implicados en el metabolismo de la glucosa.

Sin embargo no existe suficiente información sobre la influencia de este síndrome en la gravedad y respuesta al tratamiento de la recidiva C en el post-TH.

Conocemos que el SM y la esteatosis hepática en los pacientes con VHC se asocian a un mayor riesgo de progresión de la fibrosis (63).

Hay varias causas que pueden explicar esta elevada prevalencia de SM. Sabemos que la DM pre-TH no siempre se resuelve con el TH (sólo en 14-20% de los casos) (5). Además la incidencia de DM de novo a los 6 meses del TH puede afectar hasta una cuarta parte de los pacientes (64).

En la hepatitis crónica C hay mayor riesgo de DM tipo 2 debido a factores como la obesidad, la edad avanzada, agregación familiar y otros relacionados con el propio VHC. Hay evidencias a favor de una implicación directa del propio virus en los mecanismos de la resistencia a la insulina (RI), por participación en algunos pasos de las vías de señalización de la insulina o simplemente al favorecer la expresión fenotípica de los clásicos factores de riesgo de la DM (65, 66, 67).

La estrecha relación entre el VHC y la RI ha condicionado en los últimos años múltiples trabajos que relacionan los mecanismos patogénicos del virus y la RI e incluso regímenes terapéuticos con fármacos que disminuyen la RI periférica como la metformina unidos al tratamiento antiviral (68).

Es conocido que la RI post-TH es mayor en la cirrosis por VHC en comparación con enfermos trasplantados por otras etiologías. Aunque hasta el momento varios trabajos habían establecido una relación estrecha entre la diabetes tipo 2 y la recidiva C, el estudio de Delgado et al es el primero que relaciona directamente la RI con la recidiva C en el TH (69).

Asimismo, Hanouheh y cols relacionan el SM con la gravedad de la fibrosis de la recidiva C. El análisis univariante determinaba que la viremia elevada, la DM y la infección por CMV suponen una mayor progresión de fibrosis. El estudio multivariante mostró al SM como un factor independiente de progresión de la fibrosis al año del TH. También resultaron factores independientes los niveles altos de viremia y la necesidad de tratamiento con esteroides a dosis altas (28).

1.6. Papel de la inmunosupresión en el desarrollo de síndrome metabólico y esteatosis/esteatohepatitis no alcohólica en el post-trasplante hepático.

El régimen inmunosupresor también se ha implicado en el desarrollo de los diferentes componentes del SM (39, 70, 71). Sin embargo los diferentes estudios publicados no ofrecen resultados concluyentes (5, 28, 42, 43). Por ejemplo se ha observado como un descenso de la dosis de prednisona de 10 a 5 mg al día disminuye la incidencia del SM en el post-TH de forma significativa (41). Asimismo se ha observado la disminución de la prevalencia de SM (27% al año vs 7% a los 3 años) cuando se disminuyeron tanto la dosis diaria de prednisona (13 ± 4 mg vs 2 ± 4 mg) como los niveles sanguíneos de CyA (249 ± 129 ng/mL al año vs 171 ± 84 ng/mL a los 3 años) (48). En concordancia con estos resultados parece que la necesidad de administrar dosis altas de esteroides aumenta el riesgo de SM (53). Se han publicado resultados similares en el trasplante renal. Tanto la CyA como el tacrolimus se asocian a un mayor riesgo de DM tras el trasplante renal aunque se ha demostrado que el uso de tacrolimus es 5 veces más diabético que la CyA sin embargo esto no ha sido corroborado por otros estudios (72, 73, 74).

Los niveles de colesterol y triglicéridos también también se afectan en función de la inmunosupresión empleada además de por otros factores. En la siguiente tabla se exponen los factores de riesgo más relevantes de dislipemia en los pacientes trasplantados hepáticos.

Tabla 5. Factores de riesgo de hipercolesterolemia y de hipertrigliceridemia en función de la inmunosupresión (68, 75, 76).

Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia pre-trasplante • Uso de CyA y esteroides • Uso de inhibidores de la mTOR (Everolimus) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis por VHC • Cirrosis por VHB • Cirrosis etílica • Cirrosis criptogénica • Insuficiencia renal post-trasplante

Canzanello y cols. encontraron niveles más elevados de colesterol (33% vs 0%), HTA (82% vs 33%), y obesidad (46% vs 29%) en los pacientes tratados con CyA en comparación a los tratados con tacrolimus al año del TH (74).

La ganancia de peso en el post-TH también se ha relacionado positivamente con un incremento de los niveles de triglicéridos en los pacientes tratados con CyA. Aunque contó con un escaso número de pacientes, un estudio de seguimiento de 8 meses post-TH encontró un aumento similar de hipercolesterolemia, ganancia de peso e HTA a los pacientes que se les cambiaba el tratamiento de CyA por tacrolimus (77). Por todo ello y aunque los datos publicados no son concluyentes, parece que la CyA se asocia a una mayor incidencia de HTA, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia en el primer año tras el TH al compararla con tacrolimus. El desarrollo de HTA en el post-TH puede ser el resultado de la vasoconstricción renal así como de la alteración de la excreción del sodio que induce el uso de CyA (78).

Por otro lado en el TH hay cambios homeostáticos que favorecen la esteatosis en los hepatocitos entre los que se encuentran la elevación de la leptina y del factor de necrosis tumoral y la disminución de la adiponectina (79). Cada uno de estos cambios puede contribuir a la esteatosis hepática no alcohólica tanto recurrente como de novo en el

post-TH, que a su vez se asocia a la RI. Al contrario de lo que ocurre en la población general, no se ha encontrado relación entre la hiperlipemia, DM o la inmunosupresión empleada y la esteatosis post-TH (79). Sin embargo se sabe que los niveles de estrés oxidativo están aumentados en el post-TH lo cual favorece la aparición de esteatohepatitis. Estudios recientes han puesto de manifiesto que los niveles plasmáticos elevados de malondialdehído, como marcador de estrés oxidativo, varían con el régimen inmunosupresor empleado y son significativamente mayores con el uso de CyA en comparación con tacrolimus (80).

El efecto inhibitor de los glucocorticoides que tienen los ICNs fue considerado en un principio como la esperanza para reducir el riesgo de DM. Sin embargo tanto la CyA como el tacrólimus tienen efecto diabético alterando la sensibilidad a la insulina, además de reducir la secreción de la misma. Con todo ello el tacrólimus es menos diabético que la CyA (81, 82, 83, 84).

1.7. Otras consecuencias del síndrome metabólico en el post-trasplante hepático

Además de lo expuesto hasta ahora existen otras consecuencias negativas relacionadas con el SM como el rechazo y las infecciones. El número de episodios de rechazo al año post-TH es mayor entre los pacientes con SM (48). En un estudio se puso de manifiesto que la tasa de rechazo agudo fue mayor entre los pacientes con DM comparada con los controles sanos (50% versus 30%) (81).

Otro efecto nocivo del SM es la aparición de infecciones aunque sólo hay estudios retrospectivos con escaso número de pacientes y no concluyentes. El SM se ha relacionado con la aparición de infecciones bacterianas, fúngicas y virales a los dos años del TH aunque otros estudios han encontrado tasas de infección similares al comparar los pacientes con y sin SM (85, 86).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

La hipótesis de nuestro estudio se basa en que los pacientes trasplantados hepáticos desarrollan con frecuencia SM. Las causas son multifactoriales y se relacionan directamente con la morbimortalidad a medio y largo plazo. Además el SM incide significativamente en la gravedad de la recurrencia de la infección por el VHC en los pacientes trasplantados por cirrosis C.

Así los objetivos son dos:

- 2.1. Determinar la prevalencia de SM en los pacientes trasplantados hepáticos.
- 2.2. Determinar los factores de riesgo (del donante y del receptor) de aparición del SM en el post-TH.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron 174 pacientes adultos trasplantados de hígado durante el periodo comprendido entre enero de 2004 y Junio de 2010, con un período mínimo de seguimiento de un año. Se excluyen del estudio los pacientes con infección VIH, por la particular alteración del metabolismo lipídico de estos pacientes en relación sobre todo con la administración de fármacos antirretrovirales.

El estudio se compone de:

- a.) Análisis descriptivo de las características basales de los pacientes incluidos.

En una primera parte, se describen los valores estadísticos de las distintas variables, tanto continuas como categóricas. Se realiza la descripción en forma de valor medio \pm desviación típica (DT) para las primeras y frecuencias para las últimas.

Por otra parte se realiza un estudio comparativo (n, %) entre distintos subgrupos, según categorías, aplicando test de comparación de medias independientes y tablas de contingencia mediante X^2 , con corrección de Yates o de Fisher cuando es necesario por

tamaño muestral. Los datos son expresado como media \pm desviación estándar para las variables continuas y como número absoluto de casos y porcentaje para las variables categóricas. Las variables continuas se compararon mediante la prueba t de Student paramétrica y la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas no paramétricas. La normalidad de la distribución ha sido evaluada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables categóricas se usaron la prueba X^2 o el test exacto de Fischer. Los cambios de las variables categóricas o continuas en el post-TH se estudió con el análisis de la varianza de medidas repetidas o el test de McNemar respectivamente.

b.) Análisis de la aparición del SM y sus componentes (obesidad, diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) durante el seguimiento. El estudio evolutivo se realizará cada 6 meses (primer año) y después anualmente (siguientes años) hasta un periodo máximo de seguimiento de 7 años.

Para identificar predictores independientes de SM post-TH se usó el análisis de regresión logística por el método "introducir" utilizando un valor de $p < 0,05$ como criterio para incluir y $p > 0,10$ como criterio para eliminar las variables del modelo. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL).

3.1. Variables.

Las variables determinadas en el estudio son extraídas del donante (Tabla 6) y del receptor (Tabla 7).

Tabla 6. Variables del donante.

Tipo de variable	VARIABLES DETALLADAS
Demográficas	Edad y sexo
Antropométrica	Peso, talla e IMC
Causa de la muerte	Enfermedad cardiovascular, traumatismo craneoencefálico, suicidio, otras.
Tratamiento en UCI	Medicación, necesidad o no de fármacos vasoactivos, presencia de hipotensión o shock
Analíticas	Glucosa, urea, creatinina, sodio, transaminasas, enzimas de colestasis, bilirrubina, actividad de protrombina, serologías de los VHB, VHC y CMV.
Esteatosis	Detectada mediante ecografía o a nivel histológico

Tabla 7. Variables del receptor.

Tipo de variable	VARIABLES DETALLADAS
Demográficas	Edad y sexo
Antropométrica	Peso, talla e IMC basal y post-trasplante (6 meses, al año, 2 años...)
Enfermedad basal	Cirrosis y su etiología. Indicaciones de trasplante: Insuficiencia hepática, retrasplante, indicaciones especiales.
Enfermedades relacionadas con el SM	HTA, DM, dislipemia, obesidad basales y su evolución post-trasplante, patología cardiovascular previa
Enfermedades no relacionadas con el SM	Patología respiratoria
Analíticas	Glucosa, sodio, creatinina, ALT, bilirrubina, proteínas, albúmina, triglicéridos, colesterol, actividad de protrombina, grupo sanguíneo, infección por CMV.
Estado a fecha fin de seguimiento	Vivo/Muerto a Junio de 2011
Medicación post-trasplante	-Inmunosupresores: corticoides (incluida duración de los mismos), azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, mofetilmicofenolato, inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR). -Antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos orales, insulina.
Complicaciones post-trasplante	Eventos cardiovasculares y fecha en que ocurren

VARIABLES RELACIONADAS CON LA HEPATITIS C	<ul style="list-style-type: none"> -Momento en el que ocurre la recidiva C -Tratamientos empleados para la recidiva así como la duración de los mismos. -Presencia o no de respuesta al tratamiento antiviral. -Necesidad o no de adyuvantes al tratamiento antiviral -Cuantificación de la fibrosis por histología y/o métodos no invasivos.
Evolutiva	<ul style="list-style-type: none"> Supervivencia post-trasplante Otras : Insuficiencia renal...

Al no disponer en la mayoría de los pacientes de las cifras del perímetro abdominal, adoptamos como equivalente al mismo la presencia de un IMC mayor o igual a 30 Kg/m² (mayor o igual a presencia de obesidad grado I) según permite la clasificación de la OMS.

Por otro lado el perímetro abdominal no debe considerarse en pacientes cirróticos con ascitis, por lo cual también se sustituye por el IMC mayor o igual a 30. Esta limitación ya ha sido abordada en el estudio de la base de datos del Instituto Nacional de la Diabetes y de las Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK) (87). Un análisis prospectivo de este estudio con el IMC corregido con la ascitis encontró que el IMC preoperatorio no es un factor predictivo de la supervivencia del paciente.

La ausencia en el estudio de los valores de colesterol HDL ha obligado a considerar como componente de SM la presencia de colesterol total mayor de 200 mg/dl. Para el cálculo del riesgo cardiovascular mediante la ecuación de Framingham se precisa conocer las cifras de colesterol-HDL por lo que ante la ausencia de este dato en nuestro estudio, se han considerado las medias de las cifras de colesterol de la población española, esto es 59 mg/dl en las mujeres y 49 mg/dl en los varones (88).

El cálculo del riesgo cardiovascular se ha realizado según el cuadro predictivo del riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años en pacientes sin arteriopatía coronaria

conocida (89). Se trata de un sistema de puntuación diferente según el sexo del paciente que tiene en cuenta los siguientes factores o ítems: edad, colesterol total, colesterol-HDL (si se desconoce como en nuestro estudio se tienen en cuenta los valores medios de HDL de una población que son 49 mg/dl en varones y 59 mg/dl en mujeres), presión arterial sistólica y tabaquismo. Cada uno de los componentes de la tabla se dividen en grupos de edad con una puntuación diferente, el resultado de la suma final tiene asociado un valor (expresado en porcentaje) que traduce el riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años (89). (Tablas 8 y 9).

Tablas 8 y 9. Cuadro predictivo del riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años: pacientes sin arteriopatía coronaria conocida según sexo. (Adaptado de Meco JF et al. Clin Invest Arterioscl 2002;14(4):198-208). (CT: colesterol total, C-HDL: HDL colesterol, PAS: presión arterial sistólica)(89)

Varones											
Edad (años)	Puntos		Puntos (edad)					C-HDL (mg/dl)	Puntos	Puntuación Total	Riesgo a los 10 años (%)
20-34	-9	CT (mg/dl)	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79			< 0	< 1
35-39	-4							≥ 60	-1	0	1
40-44	0	< 160	0	0	0	0	0	50-59	0	1	1
45-49	3	160-199	4	3	2	1	0	40-49	1	2	1
50-54	6	200-239	7	5	3	1	0	< 40	2	3	1
55-59	8	240-279	9	6	4	2	1			4	1
60-64	10	≥280	11	8	5	3	1			5	2
65-69	11									6	2
70-74	12									7	3
75-79	13									8	4
										9	5
										10	6
										11	8
										12	10
										13	12
										14	16
										15	20
										16	25
										17	≥30

Mujeres											
Edad (años)	Puntos		Puntos (edad)					C-HDL (mg/dl)	Puntos	Puntuación Total	Riesgo a los 10 años (%)
20-34	-7	CT (mg/dl)	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79			< 9	< 1
35-39	-3							≥ 60	-1	9	1
40-44	0	< 160	0	0	0	0	0	50-59	0	10	1
45-49	3	160-199	4	3	2	1	1	40-49	1	11	1
50-54	6	200-239	8	6	4	2	1	< 40	2	12	1
55-59	8	240-279	11	8	5	3	2			13	2
60-64	10	≥280	13	10	7	4	2			14	2
65-69	12									15	3
70-74	14									16	4
75-79	16									17	5
										18	6
										19	8
										20	11
										21	14
										22	18
										23	22
										24	27
										≥ 25	≥ 30

4. RESULTADOS

4.1. Estudio descriptivo.

4.1.1. Muestra global – Cohorte total.

4.1.1.1. Variables pre-trasplante.

La edad media de los receptores fue de de 52,14±10,1 años. Se incluyeron 133 hombres (75,6%) y 41 mujeres (23,3%) (Figura 1). La media de peso de los receptores antes del trasplante fue de 76,1±15,2 Kg. La media de IMC de los receptores antes del trasplante fue de 27,2±5,6 Kg/m². Basándonos en las cifras de IMC, la clasificación del peso de los pacientes antes del trasplante se distribuye según el gráfico (Figura 2): 49 pacientes con peso normal (28,16%), 77 pacientes con sobrepeso (47,2%), 28 con obesidad grado I (17,2%), 6 con obesidad grado II (3,7%) y 3 con obesidad grado III (mórbida) lo que supone un 1,8%.

Figura 2. Sexo de los pacientes trasplantados (n; %).

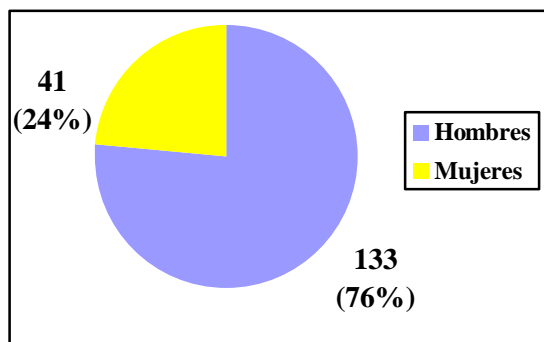
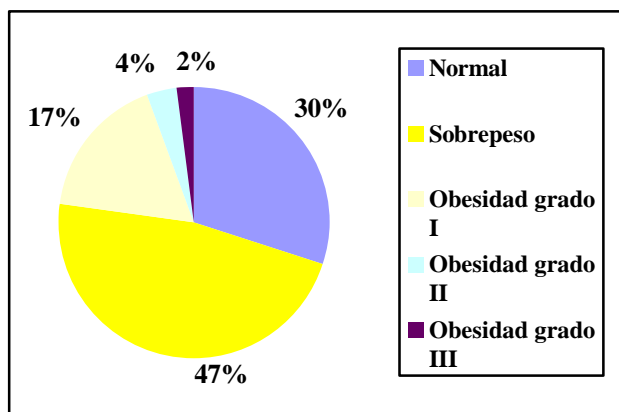


Figura 3. Distribución de la clasificación del peso de los receptores en función del IMC antes del trasplante (%).



De los 174 pacientes trasplantados, 154 eran cirróticos (88,5%). El resto de patologías se distribuyeron de forma similar en: fallo hepático fulminante (5, 2,8%), enfermedad metabólica (2, 1,1%), enfermedad congénita (1, 0,6%), enfermedades de índole vascular (2, 1,1%) y retrasplante (6, 3,4%).

Tabla 10. Etiología de la cirrosis de los pacientes trasplantados así como indicaciones del trasplante.

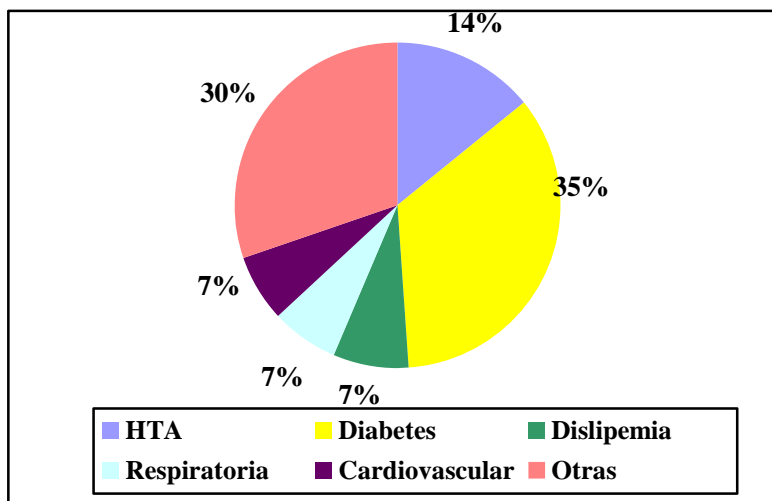
	N	%
Etiología de la Cirrosis		
-Etlíca	85	48,9
-Viral	86	49,5
• VHC	64	36,8
• VHB	20	11,5
• Otros	2	1,2
- Metabólica	4	2,3
- Autoinmune	1	0,6
-Colestásica	8	4,6
-Tóxica	3	1,7
-Criptogenética	9	5,2
Indicaciones de trasplante		
-Insuficiencia hepática	95	54,6
-Hepatocarcinoma	56	32,1
• VHC	29	17,6 (51,78*)
• No VHC	27	14,5 (48,22*)
-Indicaciones especiales	23	13,2
• Ascitis refractaria	11	45,8**
• Encefalopatía hepática	6	25**
• Colangitis recurrente	2	8,3**
• Tumor neuroendocrino	1	4,2**
• Otras	4	16,7**

* Porcentajes relativos dentro de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma.

**Porcentajes relativos dentro de los pacientes trasplantados por indicaciones especiales.

Noventa y siete pacientes tenían patología asociada antes del trasplante (57,4%). La distribución se expone en la siguiente figura.

Figura 4. Patologías asociadas de los receptores antes del trasplante (n= 97; 57,4%).



Los niveles medios de parámetros antropométricos y analíticos antes del trasplante de describen a continuación (media \pm DT): IMC: $27,2 \pm 5,6$ Kg/m², glucemia: $122 \pm 63,9$ mg/dl, sodio: $134,4 \pm 5,8$ mmol/L, colesterol: $137,59 \pm 77,09$ mg /dl, triglicéridos: $97,07 \pm 63,5$ mg/dl, albúmina: $3,2 \pm 0,75$ mg/dl, INR (índice normalizado internacional): $1,11 \pm 0,37$.

Sólo 11 pacientes (6,3%) reunieron criterios de SM antes del trasplante.

4.1.1.2. Variables del trasplante.

La edad media de los donantes fue de $47,2 \pm 17,2$ años. Se incluyeron 55 mujeres (31,3%) y 119 hombres (67,6%). El peso medio de los donantes fue de $75,1 \pm 11,7$ Kg. La media de IMC de los donantes fue de $26,2 \pm 3,7$. Según el IMC, la clasificación del peso de los donantes fue la siguiente: normal en 72 pacientes (41,37%), sobrepeso en 83 pacientes (47,2%), obesidad grado I en 15 pacientes (8,5%) , obesidad grado II en 2 pacientes (1,1%) y obesidad mórbida en otros dos pacientes (1,1%). Las dos principales causas de éxitus de los donantes fueron el ACVA (112 pacientes, 63,6%) y el TCE (36 pacientes, 20,5%).

Tabla 11. Enfermedades de SM en los donantes y esteatosis en biopsia tiempo "cero".

Enfermedades de SM (n, %)		Esteatosis histológica (n, %)	
HTA	65 (36,9)	Algún grado de esteatosis	26 (14,8)
DM	16 (12,1)	Esteatosis moderada (> 30%)	40 (22,7)
Dislipemia	11 (6,3)	Esteatosis severa (> 60%)	12 (6,8)
Tabaquismo	44 (25)		
Etilismo	15 (8,5)		
SM	4 (2,3)		

Se incluyeron 28 trasplantes en 2004 (16,1%), 28 en 2005 (16,1%), 24 (13,8%) en 2006, 21 (12,1%) en 2007, 25 (14,4%) en 2008, 31 (17,8%) en 2009, 17 (9,8%) en 2010. La media de puntuación del Model of End-stage Liver Disease (MELD) fue de **14,09 ± 5,03**.

4.1.1.3. Variables post-trasplante

Hay datos disponibles a los seis meses y al año post-trasplante de los 174 pacientes trasplantados, 159 pacientes tuvieron al menos 2 años de seguimiento, 129 pacientes con al menos 3 años de seguimiento, 99 pacientes con 4 años, 75 pacientes con 5 años de seguimiento, 53 pacientes con 6 años y sólo tenemos 22 pacientes con 7 años de seguimiento (todos ellos trasplantados en 2004).

La fecha de fin de seguimiento de los pacientes fue en Junio de 2011. Al final del período de seguimiento llegaron 150 pacientes (86,2%). Hay por tanto 24 muertes en el período estudiado lo que supone una mortalidad del **13,8%**.

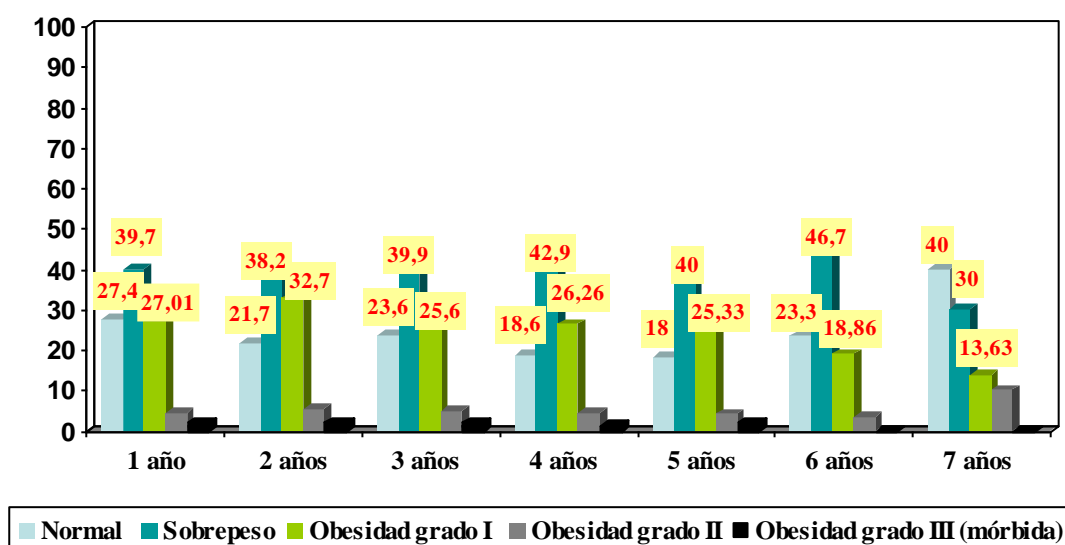
En la tabla 10 se muestra la distribución de la clasificación del peso de los pacientes trasplantados así como la media y desviación típica (DT) del índice de masa corporal (IMC) por intervalos de seguimiento.

Tabla 12. Clasificación del peso de los pacientes trasplantados en base al IMC y su distribución según el período de seguimiento post-trasplante.

N (%)	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años
Peso normal (18,5-24,9)	42 (24,13)	37 (23,27)	37 (28,68)	15 (15,15)	11 (14,66)	7 (13,20)	4 (18,18)
Sobrepeso (25-29,9)	58 (33,33)	58 (36,47)	59 (45,73)	30 (30,3)	20 (26,66)	14 (26,41)	3 (13,63)
Obesidad grado I (30-34,9)	37 (21,26)	46 (28,93)	42 (32,55)	21 (21,21)	16 (21,33)	8 (15,09)	2 (9,09)
Obesidad grado II (35-39,9)	6 (3,44)	8 (5,03)	7 (5,42)	3 (3,03)	2 (2,66)	1 (1,88)	1 (4,54)
Obesidad extrema (>40)	3 (1,72)	3 (1,88)	3 (2,32)	1 (1,01)	1 (1,33)	-	-
IMC según período post-TH (Media ± DT)	27,97 ± 5,9	28,82 ± 6,4	28,65 ± 6,1	28,84 ± 6,2	29,19 ± 7,1	28,51 ± 4,7	28,02 ± 5,4

Destaca la elevada prevalencia de sobrepeso en los primeros años del seguimiento así como de obesidad grado I en los primeros años que está presente casi en un tercio de los pacientes.

Figura 5. Evolución de la clasificación del peso de los receptores en función del año post-trasplante (*).



*Se exponen en cada periodo los porcentajes de pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad grado I.

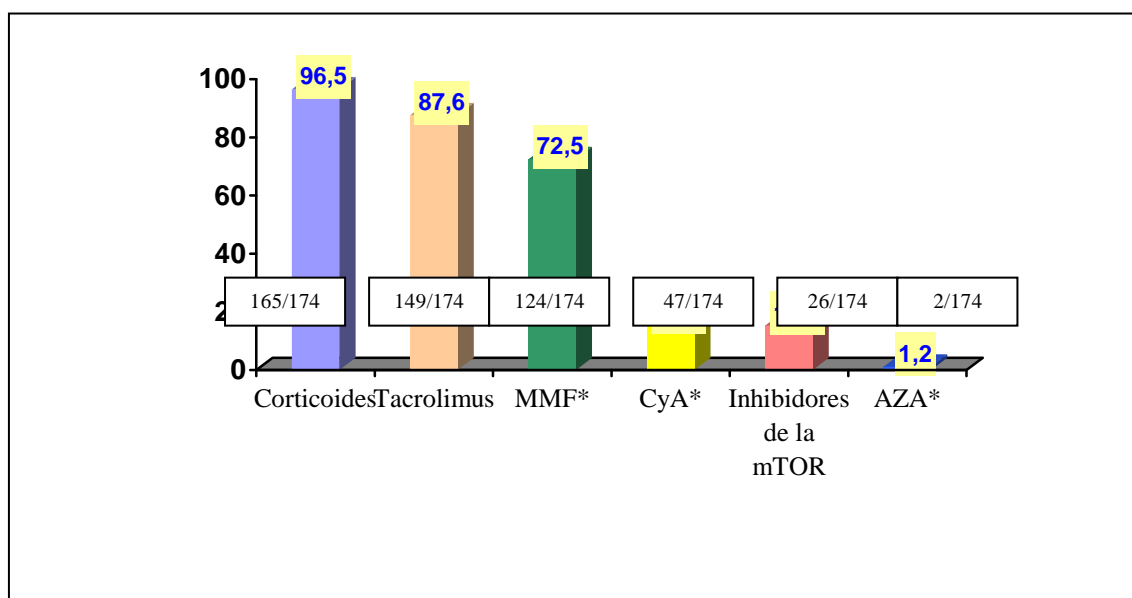
Tabla 13. Niveles medios de parámetros clínicos y bioquímicos de SM en los pacientes trasplantados.

Media± DT	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años
TAs (mm de Hg)	137,5±21,1	137,6 ± 20,5	139,9±22,2	135,2 ± 22,8	148,3±25,7	151,5 ± 23,9	150,4 ± 26,6	147,6 ± 23,2
TAd (mm de Hg)	82,9±10,6	82,7 ± 11,2	83,4±11,2	80,6 ± 11,7	83,9±12,3	85,6 ± 11,7	85 ± 14	81,1 ± 12,2
Glucemia (mg/dl)	115,5 ± 49,4	111,8 ±38,7	117,1 ± 44,9	127,5 ± 58,4	124 ± 51,3	121,8 ± 44	121,4 ± 33,5	128,6 ± 41,3
Colesterol* (mg/dl)	179,3 ± 53,8	171,1 ± 50,6	171 ± 51,2	168,6 ± 46	176,9 ± 47,2	188,5 ± 41,1	179,5 ± 42,8	206,2±111,5
Triglicéridos (mg/dl)	141,6 ± 92,4	143,6 ±94,5	142,6 ± 96,4	130,4 ± 79,1	143,7 ± 96,4	137,4 ± 79,6	136,2 ± 67,1	170,4 ±121

Destaca que las cifras más elevadas de las diferentes variables aparecen a partir de los 5 años post-TH (TA sistólica y diastólica a los 5 años y glucemia, colesterol y triglicéridos a los 7 años).

Los tratamientos inmunosupresores empleados se describen en la figura 6.

Figura 6. Tratamientos inmunosupresores post-trasplante.



*MMF: Mofetilmicofenolato

*CyA: Ciclosporina

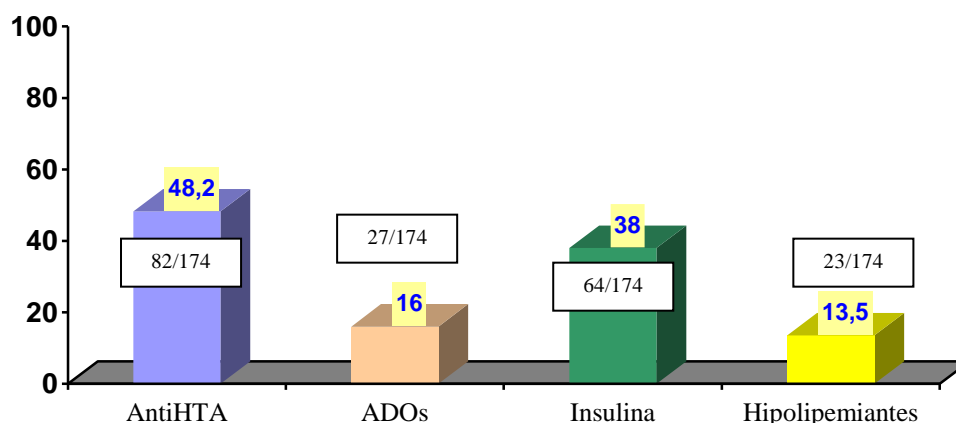
*AZA: Azatioprina

-Corticoides: 68 pacientes (40,5%) los recibieron durante 6 meses, 73 (43,5%) durante un año, 16 (9,5%) durante dos años, 6 (3,6%) durante 3 años, 1 (4,6%) durante 4 años, 2

(1,2%) durante más de 4 años y otros dos pacientes (1,2%) lo hicieron durante todo el postrasplante.

Los fármacos empleados para el tratamiento de las enfermedades que componen el SM se resumen en la siguiente figura.

Figura 7. Medicamentos usados para enfermedades componentes de SM en los pacientes trasplantados.



En el periodo postrasplante, 82 (48,2%) enfermos recibieron tratamiento antihipertensivo. Veintitrés pacientes fueron tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) (28%) y 37 (45,1%) con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II). El resto se trataron con otros fármacos distintos de los anteriores (diuréticos, betabloqueantes y otros). En el primer año post-trasplante 53 pacientes (30,45%) inician tratamiento antihipertensivo. Esta cifra disminuye a partir del segundo año donde lo hacen sólo 16 pacientes más (10,06%).

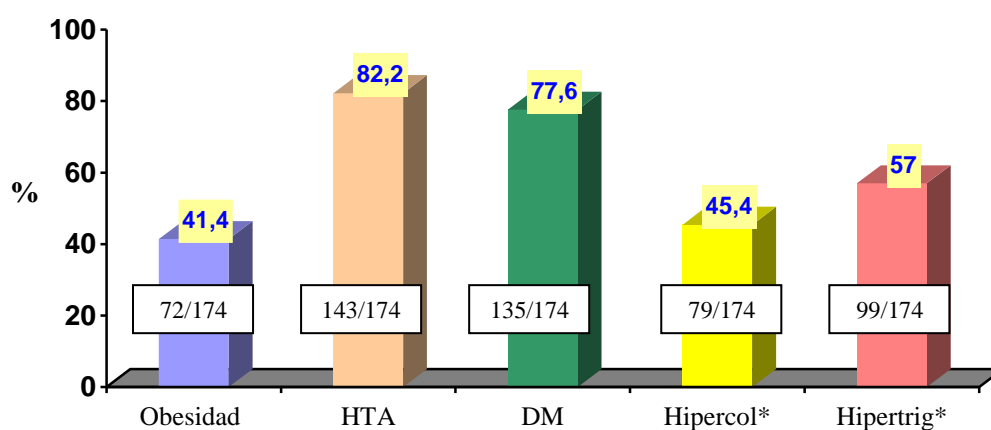
El 13,5% de los pacientes recibieron tratamiento con hipolipemiantes de los cuales casi la mitad (39,13%) lo comenzaron antes del primer año post-trasplante.

El 15,9% de los se trataron con antidiabéticos orales (ADOs), de los cuales más de dos tercios de los mismos lo hicieron en el primer año post-trasplante. 64 pacientes (37,9%) fueron tratados con insulina de los cuales 54 (84,37%) lo hacen en el primer año post-trasplante.

La mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento antihipertensivo lo hicieron antes del segundo año postrasplante: 39 (49,4%) antes de los 6 meses postrasplante, 14 (17,7%) entre los 6 meses y el primer año y 16 (20,3%) entre el primer y segundo año. De los pacientes que se trataron con insulina, 52 (82,5%) iniciaron el tratamiento antes de los 6 meses postrasplante y los tratados con hipolipemiantes, 14 (63,6%) entre los 6 meses y los 3 primeros años postrasplante.

La aparición de enfermedades relacionadas con el SM se resume en la siguiente figura.

Figura 8. Enfermedades relacionadas con el SM en el post-trasplante.



*Hipercol: Hipercolesterolemia. *Hipertrig: Hipertrigliceridemia.

La aparición de complicaciones cardiovasculares se resume en la siguiente tabla.

Tabla 14. Eventos cardiovasculares en los pacientes trasplantados.

	N	Porcentaje (%)
IAM*	3	1,7
Ictus	7	4
Otras	4	2,3
Total	14	8

*IAM: Infarto agudo de miocardio.

Cincuenta y nueve pacientes (33,5%) desarrollaron insuficiencia renal en el post-trasplante. La distribución de SM según el periodo de seguimiento se expone en la siguiente tabla:

Tabla 15. Distribución de los pacientes (n, %) que reúnen las características de cada uno de los componentes de SM según el período post-trasplante.

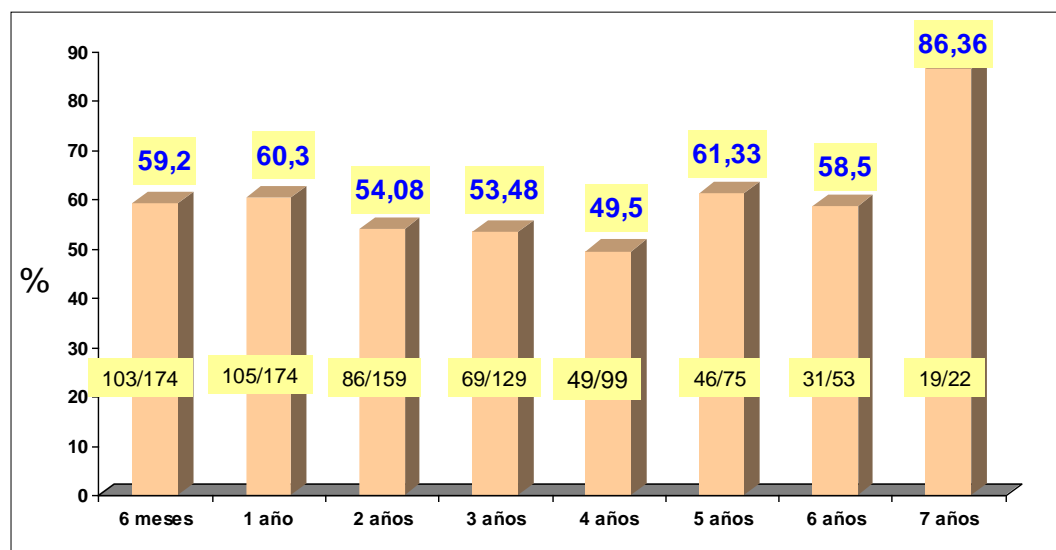
Componente de SM	6 m	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años
<i>Obesidad ≥ grado I (n, %)</i>	38 (21,83)	47 (27,01)	52 (32,7)	33 (25,58)	26 (26,26)	19 (25,33)	10 (18,86)	3 (13,63)
<i>TAS ≥ 130 mm de Hg (n, %)</i>	91 (55,29)	90 (51,72)	80 (50,31)	46 (35,65)	54 (54,54)	41 (54,66)	24 (45,28)	7 (31,81)
<i>TAD ≥ 85 mm de Hg (n, %)</i>	58 (33,33)	64 (36,78)	54 (33,96)	34 (26,35)	35 (35,35)	27 (36)	13 (24,52)	5 (22,72)
<i>Glucemia basal > 100 mg/dl (n, %)</i>	93 (53,44)	92 (52,87)	81 (50,94)	70 (54,26)	51 (51,51)	38 (50,66)	27 (50,94)	13 (59,01)
<i>Colesterol total > 200 mg/dl (n, %)</i>	45 (25,86)	32 (18,39)	29 (18,23)	29 (22,48)	30 (30,30)	21 (28)	14 (26,41)	6 (27,27)
<i>Triglicéridos > 150 mg/dl (n, %)</i>	57 (32,75)	54 (31,03)	39 (33,96)	29 (22,48)	25 (25,25)	19 (25,33)	12 (22,64)	7 (31,81)

Además de la obesidad, el resto de enfermedades de SM aparecieron en un importante porcentaje de los pacientes. En concreto, más de la mitad de los pacientes (51,7%) son hipertensos al año del trasplante y estas cifras se mantienen a los 5 años (54,6%). De forma similar, más de la mitad de los pacientes (52,8%) tienen alteración de la glucemia basal (mayor de 100 mg/dl) al año del trasplante manteniéndose dicha prevalencia a los 5 años (50%).

Casi un tercio de los pacientes (30,3%) tienen colesterol mayor de 200 mg/dl a los 4 años del trasplante y más de un tercio de los pacientes (33,9%) tienen hipertrigliceridemia mayor a 150 mg/dl a los dos años del TH.

Con estos datos las cifras de desarrollo de SM según los años de seguimiento de los pacientes fueron tal y como se reseña en la siguiente figura (Figura 9)*:

Figura 9. Prevalencia de SM al final de cada año de seguimiento post-TH.



*Porcentajes basados en el número de pacientes según el período de seguimiento.

Tabla 16. Datos de SM según el año del trasplante (TH).

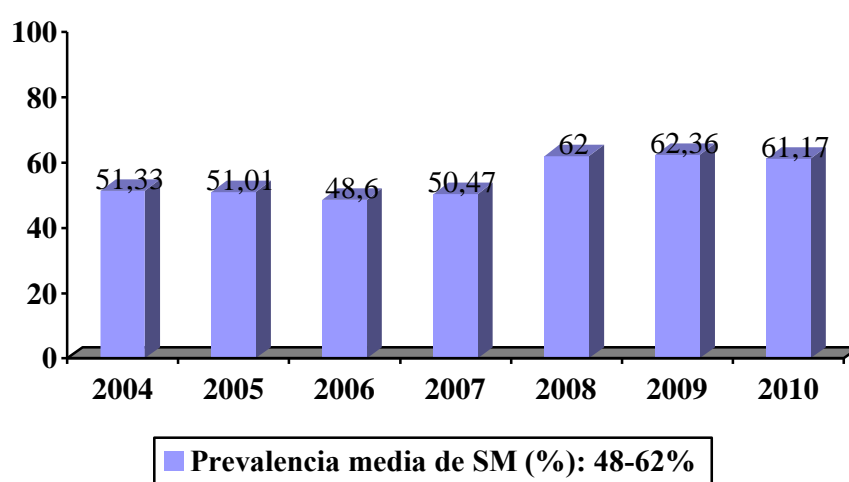
	Prevalencia de SM según período post-TH (n,%)							
	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años
Año del TH <i>(n° de TH)</i>								
2004 <i>(28)</i>	14 (50)	15 (53,57)	15 (53,57)	15 (53,57)	14 (50)	17 (60,71)	14 (50)	11 (39,28)
2005 <i>(28)</i>	16 (57,14)	17 (60,71)	13 (46,42)	16 (57,14)	14 (50)	15 (53,57)	9 (32,14)	-
2006 <i>(24)</i>	14 (58,33)	13 (54,16)	11 (45,83)	13 (54,16)	10 (41,66)	9 (37,5)	-	-
2007 <i>(21)</i>	14 (66,66)	11 (52,38)	11 (52,38)	10 (47,61)	7 (33,33)	-	-	-
2008 <i>(25)</i>	16 (64)	17 (68)	17 (68)	12 (48)	-	-	-	-
2009 <i>(31)</i>	19 (61,29)	21 (67,74)	18 (58,06)	-	-	-	-	-
2010 <i>(17)</i>	10 (58,82)	11 (64,7)	-	-	-	-	-	-
**SM según período de seguimiento (casos/total pacientes)	103/174	105/174	86/159	69/129	49/99	46/75	31/53	19/22

**La suma de los pacientes que desarrollan SM según el año post-trasplante equivale a los porcentajes comentados con anterioridad de prevalencia de SM (a los 6 meses: 59,19%, al año 60,3%, a los dos años 54,08%...).

Disponemos de datos de seguimiento del 100% de los pacientes a los 6 meses y al año del TH, del 91,37% de los pacientes a los dos años, del 74,13% a los 3 años, del 56,89% de los pacientes a los 4 años, del 43,1% a los 5 años, del 30,45 a los 6 años y del 12,64% a los 7 años.

También evaluamos si había diferencias en función de la prevalencia de SM en cuanto al año en el que se produjo el trasplante. Los datos se muestran a continuación.

Tabla 17. Distribución del SM según el año del trasplante.



Aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas se apreció una mayor prevalencia en los pacientes trasplantados en los últimos años del periodo estudiado.

Para el cálculo del riesgo cardiovascular se tuvieron en cuenta las puntuaciones de las escalas de riesgo cardiovascular de los pacientes por grupos de edad y sexo. Para ello usamos el cuadro predictivo del riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años en pacientes sin arteriopatía coronaria conocida (89).

Las medias de las puntuaciones y riesgo cardiovascular según el sexo (expresado como % de riesgo a los 10 años) son las siguientes:

Tabla 18. Media de puntuación cardiovascular en **mujeres** según períodos de seguimiento postrasplante.

	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años
<i>n</i>	38	36	30	24	19	18	11	2
<i>Media</i>	9,18	8,47	8,08	7,44	8,36	8,66	7,7	16,5
<i>Mediana</i>	10	8,1	8,7	8,2	10	8,9	9,5	16,5
<i>DT</i>	8,31	8,25	8,14	8,2	7,64	8	9,07	7
<i>Riesgo CCV*(%)</i>	1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	4

*Riesgo cardiovascular a los 10 años en las mujeres trasplantadas

Tabla 19. Media de puntuación cardiovascular en **varones** según períodos de seguimiento postrasplante.

	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años
<i>N</i>	126	125	107	76	58	38	23	13
<i>Media</i>	9,91	9,71	9,37	8,98	10,14	11,25	10,75	9,3
<i>Mediana</i>	10,75	11	10,5	10,5	10,6	12	11,5	9
<i>DT</i>	5,26	5,34	5,15	5,5	4,63	5,17	4,91	4,76
<i>Riesgo CCV*(%)</i>	5	5	5	5	6	8	8	5

*Riesgo cardiovascular a los 10 años en los **varones** trasplantados.

Así la media del riesgo cardiovascular en las mujeres trasplantadas (riesgo de sufrir un evento cardiovascular a los 10 años) fue de 1,37%.

Así el riesgo medio de sufrir un evento cardiovascular en los varones trasplantados a los 10 años fue de 5,87%.

4.1.2. Pacientes con cirrosis por el VHC.

Como hemos mencionado anteriormente, hay 64 pacientes (36,8%) trasplantados por cirrosis secundaria al VHC. Se exponen a continuación las variables antes, durante y post trasplante de los pacientes.

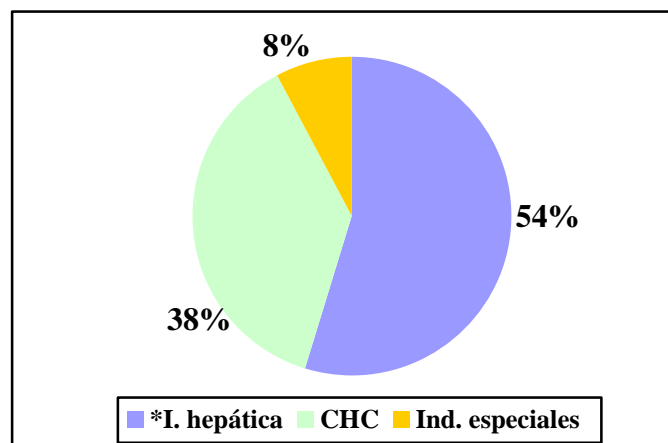
4.1.2.1. Variables pre-trasplante.

Se trasplantaron por esta causa 46 hombres (71,9%) y 18 mujeres (28,1%). De todos los pacientes con VHC, 28 (45,9%) tenían un hepatocarcinoma injertado.

Antes del trasplante, 30 pacientes tenían sobrepeso (50,8%), 9 (15,3%) obesidad grado I y 4 pacientes (6,8%) tenían obesidad grado II. Tan solo 16 pacientes (27,1%) tenían peso normal (según IMC).

De los pacientes con VHC, 20 (31,3%) tenían una cirrosis de origen mixto (también por alcohol).

Las indicaciones de trasplante en este grupo de pacientes se recogen en el siguiente gráfico (Figura 10):



*I. hepática: insuficiencia hepática; CHC: hepatocarcinoma; Ind. Especiales: indicaciones especiales.

Los pacientes con VHC, antes del trasplante tenían como patología asociada HTA en dos casos (4%) y DM en 12 (24%). Ninguno tenía dislipemia conocida.

4.1.2.2. Variables del trasplante

Los donantes de los pacientes con cirrosis por VHC tenían una media de edad de $46,1 \pm 16,7$ años. Había 18 mujeres (28,1%) y 46 hombres (71,9%). El IMC medio fue de $26,27 \pm 3,5$ Kg/m². La clasificación del peso del donante según IMC fue de 24 pacientes con peso normal (37,5%), 34 pacientes con obesidad grado I (53,1%), 5 pacientes con obesidad grado II (7,8%). Cuarenta y cuatro donantes fallecieron de ACVA (68,8%) y 13 de traumatismo craneoencefálico (20,3%). Veintidós donantes eran hipertensos (34,4%), 5 diabéticos (7,8%), 4 tenían dislipemia (6,3%), dieciocho eran fumadores (28,1%) y cinco pacientes consumían alcohol de forma regular (7,8%). Los anticuerpos frente a CMV eran positivos en 37 (57,8%) de los donantes.

En cuanto a la esteatosis hepática en el injerto (biopsia tiempo "cero") : 37 donantes no tenían esteatosis hepática significativa, 18 (28,1%) mostraron esteatosis menor del 30%, 7 (10,9%) entre el 30-60% y sólo 2 (3,1%) sobrepasaban el 60% de esteatosis.

4.1.2.3. Variables post-trasplante.

En las dos siguientes tablas se exponen el número de pacientes que hay al final de cada período de seguimiento y la distribución de las enfermedades relacionadas con SM según el año post-TH evaluado.

Tabla 20. número de pacientes trasplantados por VHC que hay al final de cada periodo de seguimiento.

	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años
<i>Pacientes</i> <i>n (%)</i>	64 (100)	64 (100)	57 (89,06)	47 (73,43)	31 (48,43)	25 (39,06)	18 (28,12)	6 (9,37)

Tabla 21. Distribución de la prevalencia de los componentes de seguimiento según el período post-trasplante.

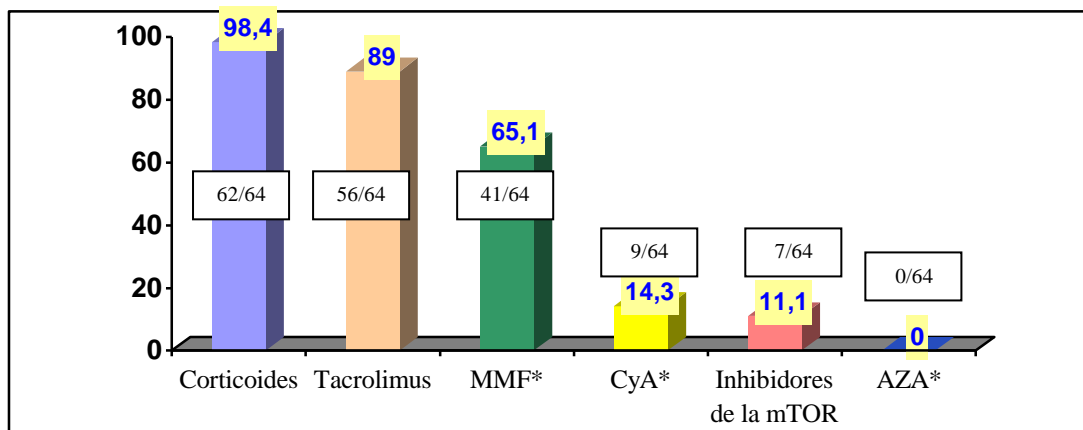
Componente de SM	6 m	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años
<i>Obesidad ≥ grado I (n, %)</i>	12 (18,75)	14 (21,87)	13 (20,31)	7 (10,93)	5 (7,81)	5 (7,81)	3 (4,68)	0 (0)
<i>TAS ≥ 130 mm de Hg (n, %)</i>	32 (50)	32 (50)	28 (43,75)	15 (23,43)	19 (29,68)	15 (23,43)	8 (12,5)	2 (3,12)
<i>TAD ≥ 85 mm de Hg (n, %)</i>	19 (29,68)	24 (37,5)	19 (29,68)	11 (17,18)	13 (20,31)	10 (15,62)	3 (4,68)	0 (0)
<i>Glucemia basal > 100 mg/dl (n, %)</i>	34 (53,12)	29 (45,31)	25 (39,06)	25 (39,06)	16 (25)	11 (17,18)	10 (1,56)	4 (6,25)
<i>Colesterol total > 200 mg/dl (n, %)</i>	17 (26,56)	10 (15,62)	11 (17,18)	10 (15,62)	12 (18,75)	9 (14,06)	7 (10,93)	2 (3,12)
<i>Triglicéridos > 150 mg/dl (n, %)</i>	24 (37,5)	22 (34,37)	17 (26,56)	13 (20,31)	9 (14,06)	6 (9,37)	3 (4,68)	2 (3,12)

De los pacientes trasplantados por VHC (64) , 10 **(41,66%)** fallecieron en el período estudiado. De ellos, 3 fueron trasplantados en 2004, 2 en 2005, 4 en 2006 y 1 en 2007.

No hubo ninguna muerte en el período estudiado de los pacientes trasplantados de 2008 a 2010.

En cuanto a la administración de tratamientos inmunosupresores en el post-trasplante, los datos se resumen en la siguiente figura.

Figura 11. Tratamiento inmunosupresor aplicado en el post-TH (en cada columna se expresa el porcentaje en color de fuente azul sobre amarillo así como el número de pacientes sobre el total).



*MMF: Mofetilmicofenolato

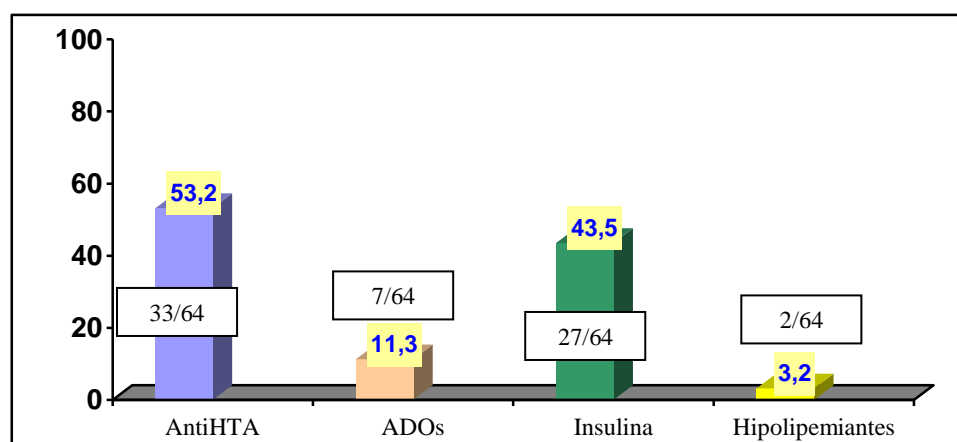
*CyA: Ciclosporina

*AZA: Azatioprina

Veintitrés pacientes (36,5%) recibieron tratamiento con corticoides durante 6 meses, 28 (44,4%) durante un año, 6 (9,5%) durante dos años, 4 (6,3%) durante tres años, uno durante 4 años (1,6%) y otro paciente (1,6%) durante todo el período post-trasplante.

En la figura 12 se exponen los fármacos administrados durante el periodo post-TH a los pacientes que desarrollaron enfermedades relacionadas con el SM.

Figura 12. Administración de fármacos relacionados con las enfermedades de SM en los pacientes trasplantados por Cirrosis C (% en letra azul y número de pacientes sobre el total en letra negra).



Diecisiete pacientes (27%) tuvieron infección por CMV en el postrasplante.

El tiempo medio transcurrido desde el trasplante hasta que ocurrió la recidiva viral C significativa fue de $27,08 \pm 17,51$ semanas (en meses: $6,95 \pm 10,14$). Cuarenta y dos pacientes (67,7%) recibieron tratamiento para la misma.

Se expone a continuación el número de tratamientos que recibió cada paciente así como la duración del tratamiento antiviral y necesidad o no de fármacos adyuvantes al mismo.

Tabla 22. Tratamiento de la recidiva C de los pacientes trasplantados.

Ciclos de tratamiento antiviral administrado	Pacientes n (%)
Uno	35 (83,3)
Dos	6 (14,3)
Tres	1 (2,4)
Duración del tratamiento antiviral	
24 semanas	15 (39,5)
48 semanas	17 (44,7)
72 semanas	5 (13,2)
96 semanas	1 (2,6)
Fármacos adyuvantes al tratamiento	
Eritropoyetina	6 (26,08)
Filgastrim	5 (21,73)
Ambos	12 (52,17)

Los datos de fibrosis por biopsia o por elastometría de transición (Fibroscan®) en los pacientes se exponen en las siguientes tablas (tablas 23 y 24).

Tabla 23. Fibrosis en biopsia post-TOH

Tabla 24. Fibrosis por Fibroscan® post-TOH

Grado de fibrosis	Pacientes n (%)
F0	4 (11,8)
F1	9 (26,5)
F2	17 (50)
F3	3 (8,8)
F4	1 (2,9)

<i>Grado de fibrosis</i>	<i>Pacientes n (%)</i>
F0	0 (0)
F1	13 (41,9)
F2	9 (29)
F3	2 (6,5)
F4	7 (22,6)

De igual manera calculamos el score y riesgo cardiovascular de la población infectada por el VHC. A continuación se muestran las tablas de distribución de la puntuación de riesgo cardiovascular en la población de mujeres infectadas por VHC.

Tabla 25. Score y riesgo CCV en **mujeres** con cirrosis por VHC

	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años
<i>N</i>	17	16	13	10	8	8	7	1
<i>Media</i>	12,24	11,37	11,29	11,14	12,05	12,29	11,78	16
<i>Mediana</i>	11	13	13	11,1	10,1	11,9	10	16
<i>DT</i>	5,17	5,43	5,99	5,24	5,71	5,23	6,03	-
<i>Riesgo CCV*(%)</i>	1	1	1	1	1	1	1	4

*Riesgo cardiovascular a los 10 años en las mujeres trasplantadas por VHC

Tabla 26. Score y riesgo cardiovascular en **hombres** con cirrosis por VHC.

	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años
<i>N</i>	43	43	37	28	19	11	7	3
<i>Media</i>	9,62	9,38	8,72	8,65	10,26	10,79	9,32	10,25
<i>Mediana</i>	9,5	10,5	8,5	8,2	9,1	10,5	8,5	7,7
<i>DT</i>	4,89	4,94	4,16	4,12	3,53	4,22	6,02	4,99
<i>Riesgo CCV*(%)</i>	5	5	4	4	6	6	5	6

*Riesgo cardiovascular a los 10 años de los **varones** trasplantados por el VHC

4.1.3. Mortalidad.

De los 174 pacientes incluidos, llegan a la fecha de fin de seguimiento (Junio de 2011) 154 (86,2%) por lo que hay 20 (13,8%) éxitus durante el período estudiado. De ellos 10 (50%) pacientes tenían infección por el VHC. Las causas de muerte de los pacientes

fueron: 40% fallecieron por recidiva de hepatocarcinoma, 25% por recidiva viral C (25% del total) y 25% a causa de neoplasias de novo.

4.2. Estudio comparativo.

4.2.1. Cirrosis C frente al resto de etiologías

Se expone a continuación el estudio comparativo entre la muestra global y la muestra de pacientes con cirrosis por VHC. Se detallan las variables que alcanzan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 27. Variables cuantitativas con diferencias significativas en ambos grupos (Cirrosis C versus resto de etiologías). T de Student.

Variables	Cirrosis C	Cirrosis No C	Valor de p
Urea del donante	36,02 ± 23,7	30,06 ± 14,28	0,048
ALT del donante	51,43 ± 53,53	34,74 ± 28,04	0,024
GGT del donante	91,18 ± 137,86	44,06 ± 52,74	0,007
FA del donante	91,28 ± 111,47	63,15 ± 21,18	0,038
Glucemia receptor pre-TH	104,23 ± 35,48	132 ± 73,76	0,005
Albúmina receptor pre-TH	2,9 ± 0,6	3,3 ± 0,7	0,002
Peso a los 2 años del TH	76,92 ± 14,15	82,29 ± 15,77	0,045
IMC al año del TH	26,56 ± 3,98	28,75 ± 6,76	0,031
IMC a los 2 años del TH	27,24 ± 3,9	29,71 ± 7,39	0,034
TAd a los 7 años del TH	69,33 ± 8,5	88,2 ± 7,66	0,017
Glucemia al año del TH	103,23 ± 28,47	116,88 ± 43,03	0,029
Glucemia a 5 años del TH	105,81 ± 20,95	130,46 ± 50,58	0,037

Tabla 28. Variables cualitativas que alcanzan diferencias significativas en el estudio comparativo de los pacientes con cirrosis por VHC versus resto de etiologías. Chi cuadrado.

Variables	Cirrosis C	Cirrosis No C	Valor de p
HTA en el receptor	2/50 (4%)	19/96 (19,8%)	0,012
DM en el receptor	12/59 (24%)	40/96 (41,7%)	0,045
Dislipemia en el receptor	0/50 (0%)	11/96 (11,5%)	0,016
Clasificación del peso a los 6 meses			
• Sobrepeso	21/55 (38,2%)	48/100 (48%)	0,043
• Obesidad grado I	12/55 (21,8%)	19/100 (19%)	
• Obesidad grado II	0/55 (0%)	4/100 (4%)	
Clasificación del peso al año			
• Sobrepeso	19/54 (35,2%)	39/92 (42,4%)	0,038
• Obesidad grado I	14/54 (25,9%)	23/92 (25%)	
• Obesidad grado II	0/54 (0%)	6/92 (6,5%)	
Tratamiento con fármacos hipolipemiantes post-TH	2/62 (3,2%)	21/108 (19,4%)	0,004
IMC \geq 30 a los 2 años del TH	13/48 (27%)	39/83 (47%)	0,028
IMC \geq 30 a los 3 años del TH	7/34 (20,6%)	26/57 (45,6%)	0,024
IMC \geq 30 a los 4 años del TH	5/25 (20%)	21/47 (44,7%)	0,043

Estos datos paradójicamente contradicen a los publicados en la literatura que muestran mayores cifras de enfermedades relacionadas con SM en los pacientes trasplantados por el VHC.

4.2.2. Cirrosis C: Recidiva versus recidiva grave.

Exponemos a continuación el estudio comparativo entre los pacientes con recidiva grave por el virus de la hepatitis C frente a los que no desarrollaron datos de gravedad (disfunción del injerto, necesidad de trasplante o muerte).

Tabla 29. Variables cuantitativas con diferencias significativas en ambos grupos (recidiva C grave versus recidiva C no grave). T de Student.

Variables	Recidiva C grave	Recidiva C no grave	Valor de p
Tiempo de protrombina del donante (%)	83,67 ± 15,69	63,53 ± 29,31	0,015
ALT receptor pre-TH	54,8 ± 54,3	23,73 ± 11,07	0,036
Peso a los 6 meses del TH	71,54 ± 11,31	85,14 ± 18,39	0,011
Peso al año del TH	70,85 ± 11,83	84,66 ± 18,35	0,013
IMC a los 4 años del TH	25,57 ± 1,44	30,15 ± 4,21	0,008
IMC a los 5 años del TH	25,19 ± 1,25	30,35 ± 4,09	0,023
TA diastólica a 6 meses del TH	79,22 ± 9,40	89,71 ± 9,35	0,002
TA diastólica a los 3 años del TH	70,44 ± 11,38	81,07 ± 11,74	0,44

Tabla 30. Variables cualitativas con diferencias significativas en ambos grupos (recidiva C grave versus recidiva C no grave). Chi cuadrado

Variables	Recidiva C grave	Recidiva C no grave	Valor de p
Clasificación del peso del a los 6 meses <ul style="list-style-type: none"> • Sobrepeso • Obesidad grado I 	10/17 (58,8%) 3/17 (17,6%)	2/15 (13,3%) 5/15 (33,3%)	0,038
Evolución post-TH <ul style="list-style-type: none"> • Disfunción del injerto • Injerto normofuncionante 	5/20 (25%) 15/20 (75%)	0/18 (0%) 18/18 (100%)	0,048
IMC ≥ 30 a los 4 años del TH	4/8 (50%)	0/9 (0%)	0,029

4.2.3. Cirrosis etílica versus Cirrosis C.

Se exponen a continuación las variables que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes con cirrosis etílica con los pacientes cirróticos por VHC.

Tabla 31. Variables cuantitativas con diferencias significativas en el grupo de pacientes con cirrosis etílica versus cirrosis por VHC. T de Student.

VARIABLES	Cirrosis etílica	Cirrosis C	Valor de p
Glucemia receptor pre-TH	141,71 ± 84,47	108,9 ± 39,92	0,021
ALT del receptor pre-TH	37,48 ± 42,03	71,36 ± 45,69	0,000
Triglicéridos receptor pre-TH	78,69 ± 38,23	103,27 ± 62,06	0,034
Albúmina del receptor pre-TH	3,41 ± 0,8	2,96 ± 0,64	0,007
Tiempo en años de seguimiento	2,23 ± 1,78	3,05 ± 1,92	0,026
Peso al año del TH	82,13 ± 14,3	73,75 ± 16,28	0,008
Peso a los dos años del TH	76,33 ± 15,45	84,37 ± 15,26	0,019
IMC a los 6 meses del TH	28 ± 4,41	26,03 ± 3,44	0,021
IMC al año del TH	28,89 ± 4,5	25,94 ± 4,01	0,001
IMC a los dos años del TH	29,87 ± 5,2	27,12 ± 4,01	0,012
TA sistólica a los 3 años del TH	146 ± 26,64	131,85 ± 21,41	0,031
Glucemia al año del TH	122,47 ± 44,71	102,6 ± 29,4	0,013
Glucemia a los 5 años del TH	139,47 ± 61,26	106,06 ± 21,71	0,042
Triglicéridos a los 6 años del TH	188,56 ± 62,43	128,31 ± 61,72	0,037
Colesterol a los dos años del TH	174,85 ± 37,97	158,03 ± 37,45	0,041

Tabla 32. Variables cualitativas con diferencias significativas en el estudio comparativo Cirrosis etílica versus Cirrosis por VHC. Chi cuadrado.

Variables	Cirrosis etílica	Cirrosis C	Valor de p
Sexo del receptor <ul style="list-style-type: none"> • Mujer • Hombre 	5/65 (7,7%) 60/65 (92,3%)	16/44 (36,4%) 28/44 (63,6%)	0,000
Receptor diabético	30/57 (52,6%)	8/33 (24,2%)	0,014
Clasificación del peso a los 6 meses del TH <ul style="list-style-type: none"> • Sobrepeso • Obesidad grado I • Obesidad grado II 	33/60 (55%) 11/60 (18,3%) 4/60 (6,7%)	16/38 (42,1%) 6/38 (15,8%) 0/38 (0%)	0,037
Clasificación del peso al año del TH <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Sobrepeso • Obesidad grado I • Obesidad grado II 	9/57 (15,8%) 28/57 (49,1%) 15/57 (26,3%) 4/57 (7%)	17/38 (44,7%) 13/38 (34,2%) 8/38 (21,1%) 0/38 (0%)	0,011
Toma de fármacos hipolipemiantes en el post-TH	13/63 (20,6%)	1/42 (2,4%)	0,007
TA sistólica a los 3 años del TH con criterio de SM	21/31 (67,7%)	10/27 (37%)	0,034
Glucemia al año del TH con criterio de SM	43/60 (71,7%)	19/42 (45,2%)	0,008

La cirrosis etílica es más frecuente en varones como ya es conocido y la DM, obesidad y la necesidad de toma de hipolipemiantes es más frecuente en el grupo de cirrosis etílica.

4.2.4. Comparación de pacientes con/sin Síndrome metabólico.

Quisimos establecer también las diferencias entre los pacientes que desarrollaron SM frente a los que no por lo que los realizamos en los diferentes grupos de pacientes de nuestro estudio.

4.2.4.1. Muestra global

Las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes de la muestra global en el estudio comparativo de los pacientes con y sin SM se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 33. Variables cuantitativas con diferencias significativas en ambos grupos. SM versus No SM (muestra global). T de Student.

VARIABLES	Síndrome metabólico	No síndrome metabólico	Valor de p
Edad receptor	54,46 ± 8,28	46,71 ± 12,03	0,000
Peso donante	76,71 ± 11,33	71,35 ± 11,89	0,005
Talla donante	170,93 ± 829	165,19 ± 6,96	0,000
Glucosa donante	149,21 ± 54,4	181,16 ± 100,08	0,011
Peso receptor pre-TH	78,61 ± 15,47	69,92 ± 12,84	0,001
IMC receptor pre-TH	28,27 ± 5,88	24,67 ± 3,77	0,000
Glucemia receptor pre-TH	132,74 ± 71,59	96,54 ± 26,27	0,001
Peso a 6 meses del TH	79,29 ± 14,29	69,93 ± 14,05	0,000
Peso al año del TH	81,47 ± 14,55	69,93 ± 14,2	0,000
Peso a los 2 años del TH	82,98 ± 15,13	72,8 ± 13,56	0,000
Peso a los 3 años del TH	83,12 ± 15,43	72,07 ± 16,55	0,003
Peso a los 4 años del TH	82,9 ± 13,01	74,31 ± 16,45	0,02
IMC a los 6 meses del TH	28,46 ± 5,53	23,91 ± 3,33	0,000
IMC al año del TH	29,33 ± 6,1	23,9 ± 3,2	0,000

IMC a los 2 años del TH	30,09 ± 6,56	24,84 ± 4,03	0,000
IMC a los 3 años del TH	30,21 ± 6,01	23,78 ± 3,67	0,000
IMC a los 4 años del TH	30,2 ± 6,4	24,45 ± 3,14	0,001
IMC a los 5 años del TH	30,23 ± 7,24	24,44 ± 3,72	0,025
IMC a los 6 años del TH	29,41 ± 4,6	24,57 ± 3,28	0,022
TAS a los 6 meses del TH	140,65 ± 20,49	128,86 ± 20,58	0,001
TAS al año del TH	141,09 ± 20,43	128,07 ± 17,69	0,000
TAS a los 2 años del TH	142,56 ± 22,78	132,36 ± 19,06	0,017
TAS a los 3 años del TH	139,24 ± 23,45	124,04 ± 16,72	0,003
TAS a los 4 años del TH	153,11 ± 25,94	134,9 ± 20,23	0,006

Tabla 34. Variables cualitativas con diferencias significativas en ambos grupos. SM vs No SM (Muestra global). Chi cuadrado.

Variables	Síndrome metabólico	No síndrome metabólico	Valor de p
Grupo sanguíneo del donante <ul style="list-style-type: none"> • Grupo A+ • Grupo 0+ 	52/122 (42,6%) 40/122 (3,2)	14/52 (26,9) 21/52 (40,3)	0,001
Clasificación del peso del receptor pre-TH <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad grado I • Obesidad grado II • Obesidad grado III 	60/122 (4,9) 25/122 (20,4%) 6/122 (4,9)	17/52 (32,6) 3/52 (2,4) 0/52 (0)	0,000
Patología asociada del receptor pre-TH	79/122 (64,7%)	18/52 (34,6)	0,001
Receptor diabético	48/122 (39,3%)	4/52 (7,6)	0,000
Anti-HTA post-TH	73/122 (59,8%)	9/52 (17,3)	0,000
Hipolipemiantes post-TH	22/122 (18%)	1/52 (1,9)	0,006
Antidiabéticos orales post-TH	26/122 (21,3%)	1/52 (1,9)	0,002

Insulina post-TH	64/122 (52,4%)	0/52 (0)	0,000
HTA post-TH	69/122 (56,5%)	9/52 (17,3)	0,000
Diabetes post-TH	78/122 (63,9%)	7/52 (13,4)	0,000
Dislipemia post-TH	35/122 (28,6%)	3/52 (2,4)	0,001
SM pre-trasplante	11/122 (9%)	0/52 (0)	0,025
Clasificación peso del receptor pre-TH con criterio de SM	91/122 (74,6%)	20/52 (38,4)	0,000

4.2.4.2. Pacientes con Cirrosis C

A continuación se muestran las variables en las que los pacientes con Cirrosis por VHC muestran diferencias significativas en el estudio comparativo de SM.

Tabla 35. Variables cuantitativas con diferencias significativas en el estudio comparativo de SM de los pacientes trasplantados por VHC. T de Student.

Variables	Síndrome metabólico	No síndrome metabólico	Valor de p
Peso donante	78,27 ± 11,37	70,21 ± 8,21	0,005
Talla donante	171,93 ± 7,53	165,26 ± 8,06	0,002
Glucosa donante	145,64 ± 54,14	216,19 ± 127,73	0,004
IMC receptor pre-TH	27,82 ± 4,51	25,16 ± 2,97	0,044
Glucemia receptor pre-TH	110,95 ± 60,76	87,78 ± 18,3	0,018
Triglicéridos pre-TH	110,51 ± 60,76	72,27 ± 23,53	0,023
Colesterol pre-TH	141,23 ± 49,55	105,67 ± 38,82	0,017
Actividad de protrombina pre-TH	64,42 ± 17,01	51,31 ± 14,07	0,005
INR pre-TH	1,19 ± 0,33	0,93 ± 0,27	0,005
IMC al año del TH	27,34 ± 3,96	23,83 ± 2,7	0,006

Los datos de sobrepeso, obesidad, dislipemia, DM e HTA son más frecuentes como es obvio en el grupo de SM independientemente de la población de pacientes que se considere.

Tabla 36. Variables cualitativas con diferencias estadísticamente significativas en el estudio comparativo de pacientes trasplantados por **Hepatitis C**. Chi cuadrado.

Variables	Síndrome metabólico	No síndrome metabólico	Valor de p
Grupo sanguíneo del donante <ul style="list-style-type: none"> • Grupo A+ • Grupo 0 + 	17/45 (37,7%) 16/45 (35,5%)	5/19 (26,3%) 9/19 (47,3%)	0,036
Insulina post-TH	27/45 (60%)	0/19 (0%)	0,000
Diabetes post-TH	29/45 (64,4%)	4/19 (21,05%)	0,004
Clasificación peso del receptor pre-TH con criterio de SM (IMC ≥ 30)	35/45 (77,7%)	8/19 (42,1%)	0,049

4.2.4.3. Pacientes con Cirrosis etílica.

Se muestran las variables de los pacientes con cirrosis etílica en las que se detectaron diferencias significativas en el estudio comparativo.

Tabla 37. Variables cuantitativas con diferencias significativas en el estudio comparativo de SM de los pacientes trasplantados por **cirrosis etílica**. T de Student.

Variables	Síndrome metabólico	No síndrome metabólico	Valor de p
Glucosa donante	155,68 \pm 57,77	220,5 \pm 103,69	0,011
Urea donante	30,38 \pm 13,33	40,06 \pm 20,34	0,02
GGT donante	44,57 \pm 54,98	93,93 \pm 130	0,037
Colesterol del receptor pre-TH	136,13 \pm 44,98	102,18 \pm 33,47	0,021
Peso a 6 meses del TH	81,45 \pm 13,32	73,12 \pm 14,28	0,03
Peso al año del TH	83,78 \pm 13,06	72,96 \pm 13,18	0,005
Peso a los 2 años del TH	84,86 \pm 13,78	74,87 \pm 15,24	0,021
IMC a los 6 meses del TH	28,74 \pm 4,12	24,44 \pm 3,26	0,000
IMC al año del TH	29,68 \pm 4	24,44 \pm 3,26	0,000

IMC a los 2 años del TH	30,43 ± 4,43	24,52 ± 4,43	0,000
IMC a los 3 años del TH	29,48 ± 3,74	23,54 ± 4,57	0,001
IMC a los 4 años del TH	29,73 ± 4,43	24,38 ± 3,54	0,018
Glucemia post-TH a los 2 años	125,13 ± 42,71	101,5 ± 14,68	0,046

Tabla 38. Variables cualitativas con diferencias estadísticamente significativas en el estudio comparativo de SM en los pacientes con **Cirrosis etílica**.

Variables	Síndrome metabólico	No síndrome metabólico	Valor de p
Grupo sanguíneo del donante	Grupo A + : 26/65 (40%) Grupo 0 + : 23/65 (35,3%)	Grupo A + : 7/20 (35%) Grupo 0 + : 3/20 (15%)	0,000
Clasificación del peso del receptor pre-TH	Obesidad grado I: 35/62 (56,4%) Obesidad grado II: 14/62 (22,5%)	Obesidad grado I: 5/17 (29,4%) Obesidad grado II: 3/17 (17,6)	0,034
Receptor diabético	31/60 (51,6%)	3/14 (21,4%)	0,041
Clasificación del peso del receptor a los 6 meses del TH	Sobrepeso: 31/62 (50%) Obesidad grado I: 17/62 (27,4%) Obesidad grado II: 4/62 (6,4%)	Sobrepeso: 7/15 (46,6%) Obesidad grado I: 0/15 (0%) Obesidad grado II: 0/15 (0%)	0,008
Clasificación del peso del receptor al año del TH	Sobrepeso: 28/59 (47,4%) Obesidad grado I: 21/59 (35,5%) Obesidad grado II: 4/59 (6,7%)	Sobrepeso: 6/14 (42,8%) Obesidad grado I: 0/14 (0%) Obesidad grado II: 0/14 (0%)	0,000
Clasificación del peso del receptor a los 2 años del TH	Sobrepeso: 24/60 (40%) Obesidad grado I: 24/60 (40%) Obesidad grado II: 6/60 (10%)	Sobrepeso: 6/15 (40%) Obesidad grado I: 1/15 (6,6%) Obesidad grado II: 0/15 (0%)	0,001
Clasificación del peso del receptor a los 3 años del TH	Sobrepeso: 25/59 (42,3%) Obesidad grado I: 24/59 (40,6%) Obesidad grado II: 3/59 (5%)	Sobrepeso: 7/14 (50%) Obesidad grado I: 0/14 (0%) Obesidad grado II: 0/14 (0%)	0,003
Toma de fármacos anti-HTA post-TH	36/65 (55,3%)	1/18 (5,5%)	0,000
Toma de fármacos hipolipemiantes post-TH	14/65 (21,5%)	0/18 (0%)	0,031
Toma de	15/65 (23%)	0/18 (0%)	0,024

antidiabéticos orales post-TH			
Administración de Insulina post-TH	35/64 (54,6%)	0/18 (0%)	0,000
HTA post-TH	36/65 (55,3%)	1/18 (5,5%)	0,000
DM post-TH	44/65 (67,6%)	2 (11,1%)	0,000
Evolución post-TH	Injerto normofuncionante: 64/65 (98,4%) Disfunción del injerto: 1/65 (1,6%)	Injerto normofuncionante: 15/18 (83,3%) Disfunción del injerto: 3/18 (16,6%)	0,008

4.2.5. Mortalidad.

También estudiamos cuales eran los factores determinantes de mortalidad de los pacientes. Los parámetros que alcanzaron la significación estadística al comparar los pacientes que llegaban vivos al final del periodo de seguimiento frente a los que no fueron las siguientes: Fosfatasa alcalina del donante: $67,27 \pm 40,83$ (vivos) versus $119,27 \pm 168,11$ (muertos) con un valor de $p < 0,008$; tiempo de seguimiento en años: $2,84 \pm 1,91$ (vivos) versus $1,55 \pm 1,46$ (muertos) ($p = 0,004$); niveles de colesterol a los 3 años del TH: $172,39 \pm 43,35$ (vivos) versus $131,1 \pm 57,17$ (muertos) ($p = 0,006$).

En cuanto a las diferencias de las variables cualitativas se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 39. Variables cualitativas con diferencias significativas en el estudio comparativo de pacientes vivos o no al final del periodo de seguimiento post-TH. Chi cuadrado.

VARIABLES	Vivo a Junio 2011	Éxitus a Junio 2011	Valor de P
Esteatosis del donante			
• < 30%	42/154 (27,3%)	10/20 (50%)	0,037
• 30-60%	28/154 (18,2%)	0/20 (0%)	
• > 60%	12/154 (7,8%)	0/20 (0%)	
Receptor diabético	50/127 (39,4%)	2/19 (10,5%)	0,019
Dislipemia post-TH	38/149 (25,5%)	0/20 (0%)	0,019
Evolución post-TH			
• Injerto normofuncionante	147/150 (98%)	9/20 (45%)	0,000
• Injerto disfuncionante	3/150 (2%)	11/20 (55%)	

4.3. Determinación de factores de riesgo de SM.

Una vez identificadas las situaciones clínicas o variables con mayor incidencia en la predicción de síndrome metabólico en el periodo post-TH, se procedió al análisis de los factores de riesgo del desarrollo del mismo mediante regresión logística.

En el presente análisis está incluido el estudio de la posible relación lineal, interacción y confusión de las variables finales del modelo.

4.3.1. Población total. Muestra global.

4.3.1.1. Variables pre-trasplante.

Los parámetros pretrasplante que mostraron una relación estadísticamente significativa con la aparición de SM en la regresión logística se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 40. Variables pre-trasplante asociadas con el desarrollo de SM post-trasplante.

*S = 75,86% E = 83,07%	B	EE	Wald	p	OR (IC)
<i>Edad del receptor pre-TH</i>	0,079	0,025	10,019	0,002	1,082 (1,030-1,136)
<i>IMC receptor pre-TH</i>	0,212	0,063	11,470	0,001	1,236 (1,093-1,398)
<i>Glucemia del receptor pre-TH</i>	0,021	0,007	7,813	0,005	1,021 (1,006-1,036)
<i>Parada cardiorrespiratoria del donante</i>	1,407	0,706	3,966	0,046	4,082 (1,022-16,300)
<i>Constante</i>	-12,209	2,537	23,152	0,000	0,000

4.3.1.2. Variables post-trasplante.

Los parámetros post-TH que mostraron una relación estadísticamente significativa en el estudio de regresión logística con la aparición de SM se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 41. Variables post-trasplante asociadas con el desarrollo de SM post-trasplante.

*S = 83,33% E = 78,26 %	B	EE	Wald	P	OR (IC)
<i>Peso del receptor a los 6 meses del TH</i>	0,045	0,016	7,942	0,005	1,046 (1,014-1,079)
<i>TAS del receptor a los 6 meses del TH</i>	0,021	0,011	3,937	0,047	1,021 (1,000-1,042)
<i>Glucemia del receptor a los 6 meses del TH</i>	0,022	0,009	6,430	0,011	1,022 (1,005-1,040)
<i>Constante</i>	-7,467	1,850	16,291	0,000	0,001

4.3.2. Cirrosis C

4.3.2.1. Variables pre-trasplante.

Los parámetros valorados en el pre-trasplante que se identificaron como predictoras de aparición de SM metabólico en el análisis multivariante se definen en la siguiente tabla:

Tabla 42. Variables pre-trasplante predictoras de aparición de SM.

*S = 85,7% E = 53,3 %	B	EE	Wald	P	OR (IC)
<i>Peso del donante</i>	0,144	0,054	7,115	0,008	1,154 (1,039-1,283)
<i>Colesterol del receptor pre-trasplante</i>	0,029	0,011	6,457	0,011	1,029 (1,007-1,052)
Constante	-13,028	4,65	7,848	0,005	0,000

*(S: Sensibilidad. E: Especificidad. B: Coeficiente de regresión. EE: Error estándar. Wald: Estadístico de Wald. p: nivel de significación. OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza).

4.3.2.2. Variables post-trasplante.

Las variables post-trasplante identificadas en el análisis multivariante como variables predictoras de SM se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 43. Variables post-trasplante predictoras de SM.

*S = 90,5 % E = 25 %	B	EE	Wald	p	OR (IC)
<i>IMC al año del trasplante</i>	0,295	0,119	6,158	0,013	1,343 (1,064-1,696)
<i>TAs a los 6 meses post-trasplante</i>	0,039	0,021	3,641	0,056	1,040 (1,000-1,083)
Constante	-11,568	4,312	7,199	0,007	0,000

* (S: Sensibilidad. E: Especificidad. B: Coeficiente de regresión. EE: Error estándar. Wald: Estadístico de Wald. p: nivel de significación. OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza).

5. DISCUSIÓN y CONCLUSIONES

5.1. Discusión

Nuestro estudio pone de manifiesto la elevada prevalencia de SM en la población de pacientes trasplantados hepáticos. Las cifras halladas son similares a las encontradas en estudios previos. La prevalencia media de SM en nuestro estudio es del 48-62% mientras que en la mayoría de estudios se sitúan en torno al 40-60%. En cuanto a los componentes clínicos del SM, la HTA ocurre en alrededor del 65-70%, la DM entre el 15-60%, la obesidad en el 40-50% y la dislipemia en el 30-45% (5, 41-44). En nuestro estudio la prevalencia de HTA y DM son superiores a las publicadas hasta la fecha (82 y 77% respectivamente) y el resto son similares a lo publicado: obesidad (41%) y dislipemia (45-57%). Ello podría ser debido a la influencia del régimen inmunosupresor empleado sobre todo en los primeros años revisados (posiblemente por el uso de inhibidores de la mTOR).

Los pacientes trasplantados hepáticos tienen, antes del trasplante, unas elevadas tasas de sobrepeso y obesidad (47% y 23% respectivamente). La media del IMC es de 27,2 Kg/m² (sobrepeso). La diabetes está presente en el 35% de los pacientes antes del trasplante y la HTA en un 14%. En cambio el SM fue raro antes del trasplante (6,3%). Ello pudiera ser debido a que el diagnóstico de HGNA como causa de cirrosis no siempre es posible por lo cual el HGNA como causa de TH está infraestimado. No hay datos precisos de su prevalencia en la población de EEUU. Si nos basamos en series de autopsia o pruebas de imagen se estima que el espectro de enfermedad por HGNA podría afectar casi un cuarto de la población general (90). La prevalencia reportada de cirrosis en las series de casos de pacientes con HGNA varía del 3 al 15%. Hay estudios de biopsias hepáticas seriadas que muestran una progresión de la fibrosis de entre el 0 y el 35% de los casos (aumento en al menos un grado) y con progresión a cirrosis del 0 al

7% en un periodo de entre 3 y 8,3 años (91). Tampoco hay datos específicos de la proporción de TH en la cirrosis relacionada con HGNA. Un estudio unicéntrico mostró que el 2,9% de sus TH eran a causa de HGNA (92). Dos trabajos más recientes de casos y controles sugerían que más del 50% de los casos de pacientes identificados como cirrosis criptogenética eran en realidad secundarios a HGNA. Este tipo de cirrosis supone el 7% y el 8% de los TH realizados en EEUU y en Europa respectivamente (93, 94). En la línea de los conocimientos sobre la resistencia a la insulina, la obesidad y la DM fueron más comunes en los pacientes con cirrosis criptogenética que en los controles cirróticos o en la población general (95, 96).

Los donantes tuvieron enfermedades relacionadas con el SM en una proporción considerable (37% de HTA y 12% de DM).

Se aprecia como a medida que van transcurriendo los años post-TH las patologías que componen el SM se van haciendo cada vez más prevalentes: sobrepeso : 33% vs 45% en el primer y tercer año de seguimiento respectivamente; obesidad grado I: 27% al año vs 32% a los dos años del TH; TAs: media de 150-151 mm de Hg a los 5 y 6 años post-TH; colesterol: media de 206 mg/dl a los 7 años del trasplante.

Es bien conocido el efecto deletéreo que sobre la salud producen algunos de los fármacos inmunosupresores. Los esteroides clásicos aumentan el riesgo de diabetes, obesidad central, hipertensión y dislipemia entre otros. La CyA y el tacrólimus producen HTA, insuficiencia renal y diabetes aunque la CyA produce más HTA y es menos diabetógena comparada con el tacrólimus. En nuestro estudio, los esteroides fueron empleados en la mayoría de los pacientes (96,5%) generalmente durante un periodo inferior al año. La media de duración del tratamiento esteroideo en la muestra global fue de $10,68 \pm 13,03$ meses y el 40,5% los recibió durante un periodo igual o inferior a 6 meses y en la población con VHC la media fue de $11,76 \pm 13,54$ meses y el

36,5% se trató durante un periodo inferior o igual a seis meses. El tacrólimus en el 87,6% de los casos y la CyA en menos de un tercio de los pacientes. De ahí se deduce el elevado uso de fármacos contra las enfermedades del SM objetivadas en nuestros pacientes. Así, los antihipertensivos se aplicaron en casi la mitad de los pacientes (48,2%), los antidiabéticos en un 16% y la insulina en un 38%. Además todos ellos se emplearon de forma precoz tras el trasplante, esto es, antes del primer año.

Las prevalencia de enfermedades relacionadas con el SM en nuestros pacientes fue: 42% de sobrepeso y obesidad, 82% de HTA, 77% de DM, 45% de hipercolesterolemia y 57% de hipertrigliceridemia.

Los periodos en los que se alcanzaron el pico de aparición de enfermedades de SM fueron en el caso de la obesidad grado I ó mayor a los dos años del TH (1/3 de los pacientes), la presión arterial sistólica superior a 130 mm de Hg a los seis meses del TH (> 50% de los pacientes), la presión arterial diastólica mayor de 85 mm de Hg al año del TH (> 1/3 de los enfermos), la glucemia basal mayor de 100 mg/dl a los 3 años del TH (>50% de los casos), colesterol total mayor de 200 a los 4 años (1/3 de los pacientes) y los triglicéridos mayores a 150 mg/dl a los dos años del TH (1/3 de los pacientes).

Todas ellas constituyen factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aunque los eventos cardiovasculares no fueron muy prevalentes en nuestros pacientes (3 IAM y 7 ictus) probablemente debido al carácter retrospectivo del estudio. Destacamos que la aparición de enfermedades relacionadas con el SM son mayores en los pacientes trasplantados en los últimos años de los considerados en el estudio (2008 a 2010). El riesgo cardiovascular de los pacientes incluidos en el estudio es significativamente mayor que en la población general en ambos sexos si bien sigue siendo mayor en varones lo cual está acorde con los resultados de la mayoría de publicaciones al

respecto. Así en las mujeres trasplantadas el riesgo CCV a los 7 años del TH alcanzó el 4% y en los varones fue el doble entre el 5º y 6º años post-TH (8%).

La mortalidad de los pacientes de nuestro estudio fue de un 13,8% (24 muertes), muy similar a la descrita en otras publicaciones sobre trasplante hepático. La mortalidad se relacionó con valores altos de fosfatasa alcalina, disfunción del injerto y esteatosis leve en el hígado del donante, niveles bajos de colesterol, presencia de DM, ausencia de dislipemia y de esteatosis moderada-severa.

En el subgrupo de pacientes trasplantados por hepatitis C los datos arrojan algunas diferencias notables. Más de la mitad tenía sobrepeso antes del TH , 15% tenían obesidad grado I y un 7% obesidad grado II. En este grupo encontramos también elevadas tasas de DM pre-TH (24%) y menores de HTA (4%). En el grupo de los donantes de esta población la obesidad grado I estuvo presente en más de la mitad de los pacientes y la HTA en aproximadamente un tercio de ellos. Cabe destacar la prevalencia de esteatosis en la biopsia tiempo "cero" con aproximadamente el 30% con grado leve y un 15% de pacientes con esteatosis moderada-severa. En este grupo se vuelven a apreciar cifras elevadas de obesidad grado I con más del 20% al año del TH, de TAs superior a 130 mm de Hg en más de un 40% a los 2 años del TH. La TAd mayor de 85 mm de Hg se objetivó en más del 35% de los pacientes al año del TH y la glucemia basal superior a 100 mg/dl en más de la mitad de los pacientes también al año del TH. El colesterol mayor de 200 y los triglicéridos por encima de 150 mg/dl se apreciaron en aproximadamente un cuarto y un tercio de los pacientes a los seis meses y al año del TH respectivamente. En ellos la mortalidad fue mayor (41,6%), y las tasas de administración de esteroides (98%), tacrólimus (89%) y MMF (65%) fueron más elevadas. La CyA sólo se administró en un 14% de los pacientes trasplantados por el

VHC. La aplicación de fármacos antihipertensivos fue necesaria en más de la mitad de los pacientes y en más del 40% de los casos se tuvo que recurrir a la insulino-terapia.

El riesgo cardiovascular de los pacientes fue también del 4% a los 7 años del trasplante en mujeres y algo menor que en la muestra global en los varones (4-6%).

Al comparar el grupo de pacientes trasplantados por VHC con los trasplantados por otras etiologías se aprecia que los pacientes con cirrosis por el virus C tienen niveles significativamente mayores de urea, ALT y enzimas de colestasis en el donante. Sin embargo en los pacientes con cirrosis por el resto de etiologías se aprecian unas cifras más elevadas de glucemia en el receptor y más bajas de albúmina. El IMC al año y a los 2 años del TH fue mayor en el grupo de pacientes trasplantados por causas diferentes del VHC. Además en este último grupo de pacientes se aprecian valores más altos de TA diastólica a los 7 años del TH y de glucemia al año y 5 años, mayor prevalencia de DM post-TH, dislipemia, sobrepeso, obesidad grados I y II a los 6 meses y al año así como mayor necesidad de tratamientos con hipolipemiantes y mayores cifras de IMC definitorias de SM (mayor o igual de 30). Por tanto estos resultados no confirman la hipótesis de que el SM sea más frecuente en los pacientes trasplantados por VHC.

Al comparar los pacientes con recidiva viral grave y leve se aprecia que los primeros tienen mayores cifras de actividad de protrombina del donante, de ALT en el receptor pre-TH, de sobrepeso y obesidad grado I y de disfunción del injerto así como de IMC a los 4 años. En el caso de los pacientes con recidiva no grave las cifras de peso corporal, IMC y de TA diastólica fueron más elevadas.

En la comparación del grupo de pacientes con cirrosis etílica con la cirrosis por VHC se aprecia que los primeros tienen niveles significativamente más elevados de glucemia y albúmina en el receptor, de peso e IMC, de TA, glucemia y triglicéridos y colesterol en varios periodos de seguimiento. En cambio se observan valores más elevados de ALT y

triglicéridos pre-TH y de peso corporal a los dos años del TH en el grupo de cirrosis por VHC. En el grupo de cirrosis etílica se encontró una mayor proporción de pacientes de sexo masculino, aparición de diabetes, sobrepeso y obesidad, toma de fármacos hipolipemiantes, de TAs superior a 130 mm de Hg así como de glucemia superior a 100 mg/dl al año post-TH. Ello nos vuelve a indicar que no sólo la cirrosis por VHC se relaciona con las enfermedades de SM sino también la de otras etiologías como la etílica.

Por otra parte los pacientes que desarrollaron SM son de mayor edad, sus donantes de mayor peso corporal, tenían mayor peso antes del TH y consecutivamente mayor IMC. En este grupo de pacientes la glucemia antes del TH fue mayor y el peso a los 6 meses y a los 2, 3 y 4 años post-TH también fue superior. El IMC fue igualmente más elevado en todos los períodos post-TH en aquellos pacientes que desarrollaron SM así como la TA sistólica que fue significativamente mayor en casi todos los periodos de corte de seguimiento post-TH. En cuanto a las variables cualitativas destacó que el grupo sanguíneo A fue más frecuente en los pacientes con SM así como la prevalencia de obesidad grado II, la presencia pre-TH de SM así como la HTA, DM, dislipemia así como secundariamente la administración de fármacos para estas enfermedades.

El desarrollo de SM en la población con VHC también presenta diferencias significativas importantes. Así, los donantes presentan mayor peso y cifras más altas de glucemia. El IMC del receptor antes del TH también fue más elevado en el grupo de SM. Los niveles de triglicéridos y colesterol, actividad de protrombina así como el INR fueron más elevados en el grupo de SM. El IMC al año del TH también fue mayor en este grupo. El grupo sanguíneo A es asimismo más prevalente en el grupo de SM así como la necesidad de insulino terapia y antidiabéticos en el post-TH. La obesidad definida como un IMC mayor o igual a 30 también fue mayor en este grupo.

En los pacientes con cirrosis etílica la glucemia, la urea y la GGT del donante fueron mayores en aquellos que no desarrollaron SM pero el colesterol del receptor pre-TH así como el peso y los IMC en los periodos de seguimiento post-TH fueron más elevados en el grupo de SM. También en este grupo se confirma una mayor prevalencia del grupo A y la obesidad grado I y II. La diabetes fue también más común en el grupo de SM así como el sobrepeso y la obesidad grados I y II. Como es lógico en estos pacientes la DM, HTA y la hiperlipemia fueron más prevalentes. Paradójicamente se observa que la disfunción del injerto fue más frecuente en el grupo sin SM frente al SM. Este hecho pudiera estar relacionado con la mayor supervivencia de los pacientes sin SM que daría tiempo a la aparición de esta complicación aunque este hecho no se ha comprobado en nuestro estudio.

Cuando analizamos los factores de riesgo para el desarrollo de SM encontramos que en la muestra global de pacientes las variables asociadas al desarrollo de SM fueron la edad avanzada del receptor, IMC pre-TH, glucemia elevada pre-TH y presencia de parada cardiorrespiratoria en el donante y como variables post-trasplante el aumento del peso, HTA y DM post-TH. Mención especial tiene la relación entre la parada cardiorrespiratoria del donante y la aparición de SM. Es posible que la hipoxia resultante de la misma pudiese actuar como factor de riesgo para una mayor vulnerabilidad del hígado trasplantado a la acción de factores proinflamatorios los cuales están presentes en la patogenia del SM. Podríamos extrapolar los resultados a la práctica y recomendar el buen control del peso, glucemia y cifras tensionales en los pacientes candidatos al TH tanto antes como después del mismo así como emplear de forma precoz y efectiva las maniobras de resucitación cardiopulmonar avanzada en los potenciales donantes. En el grupo de pacientes con hepatitis C se vio que aquellos que recibieron injertos procedentes de donantes con mayor peso, que tenían

hipercolesterolemia pre-TH, los que alcanzaron IMC más elevado o HTA de forma precoz tras el TH (antes de los 6 meses) desarrollaron con más frecuencia SM. Por ello es crucial controlar las cifras de colesterol, TA y el peso en los pacientes trasplantados por VHC.

En resumen el SM es frecuente en el post-trasplante y en nuestro estudio se expone aquellos factores de riesgo implicados en su desarrollo que no sólo incluyen a los tratamientos inmunosupresores que únicamente constituyen una proporción de los mismos. Conociendo estos factores de riesgo se podrán desarrollar en un futuro estrategias para la prevención del SM. Con ello estaremos influyendo positivamente en la supervivencia a medio y largo plazo de los pacientes trasplantados dado que en la actualidad se considera que las causas de mortalidad no dependientes de la función del injerto serán las que más influyan en el pronóstico de los pacientes a largo plazo. El SM y sus componentes son complicaciones frecuentes en el contexto del post-trasplante con un impacto sustancial en la morbimortalidad de estos pacientes. Debemos insistir en la prevención y control de las enfermedades cardiovasculares tanto antes como después del trasplante pues si ya están presentes antes del trasplante ello influirá negativamente pronóstico incrementando el riesgo de aparición de otras enfermedades asociadas al SM. Es frecuente la aparición sincrónica de las mismas lo que implica el desarrollo de complicaciones cardiovasculares que tienen una influencia negativa incuestionable y creciente en la supervivencia post-TH. Se necesitan más estudios controlados que ayuden a identificar y validar estos factores de riesgo que permitan desarrollar estrategias de intervención.

5.2. Limitaciones

Nuestros resultados presentan no obstante algunas limitaciones:

1. Se trata de un estudio retrospectivo que impide sacar conclusiones tan objetivas como las halladas en los estudios prospectivos.
2. Es importante mencionar la no disponibilidad de los datos de perímetro abdominal de nuestros pacientes por varios motivos entre los cuales está la presencia de ascitis que es factor de confusión del mismo. Como sustituto del mismo se ha tomado las cifras de IMC mayores o iguales a 30 Kg/m² que en varios estudios se asume como equivalente a la obesidad de predominio central componente de la definición de SM.
3. La no disponibilidad de los valores de colesterol HDL ha obligado a considerar como componente de SM la presencia de colesterol total mayor de 200 mg/dl. Para el cálculo del riesgo cardiovascular mediante la ecuación de Framingham se precisa conocer las cifras de colesterol-HDL por lo que ante la ausencia de este dato en nuestro estudio, se han considerado las medias de las cifras de colesterol de la población española, esto es 59 mg/dl en las mujeres y 49 mg/dl en los varones (86).
4. Hemos de destacar el escaso número de eventos cardiovasculares en nuestros pacientes lo cual está en discordancia con otras series publicadas al respecto pero que puede expresar el tratamiento adecuado de los factores de riesgo cardiovascular en nuestra muestra.

5.3. Conclusiones

1. Los pacientes trasplantados hepáticos desarrollan SM en una elevada proporción notablemente mayor que en la población general.
2. Es más frecuente tanto el SM per sé así como sus componentes individuales (obesidad central, HTA, DM, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia).
3. El desarrollo de SM es precoz en el post-trasplante con cifras de prevalencia máxima en los 2-3 primeros años post-TH.
4. En los pacientes trasplantados hepáticos está también aumentado el riesgo cardiovascular aunque con menor prevalencia en las mujeres por lo que el sexo femenino parece actuar también como factor protector del mismo al igual que en la población general.
5. Los pacientes con SM son de mayor edad, tienen mayor IMC pre y post-trasplante y cifras más altas de glucemia pre-TH en comparación con los que no lo desarrollan. Además alcanzan cifras más altas de TAS.
6. Para evitar o minimizar el desarrollo de SM en el post-TH es importante controlar las enfermedades que constituyen factores de riesgo cardiovascular tanto antes como después el trasplante. Por ello es importante someter a los pacientes trasplantados a un cribado exhaustivo y tratamiento precoz de las mismas. Ello es aplicable sea cual sea la etiología de la enfermedad que motivó el TH.
7. Los pacientes con SM pertenecen con mayor frecuencia al grupo sanguíneo A independientemente de la etiología de la enfermedad pre-TH por lo que habrá que profundizar si esa relación es fruto del azar o verdaderamente esconde algún nexo sólido.

8. Los pacientes por VHC fallecen más que los trasplantados por otras etiologías (en nuestro estudio suponen la mitad de los éxitos y algo más de un tercio de las indicaciones de trasplante). Ello está acorde a los estudios publicados previamente.
9. La población trasplantada por cirrosis C que desarrolla SM tiene cifras mayores de hiperlipemia y suelen tener peor función hepática pre-trasplante.
10. Los pacientes trasplantados por cirrosis etílica que desarrollan SM tienen mayores tasas de hipercolesterolemia, hiperglucemia y de índice de masa corporal.

Bibliografía

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
4. Alberti KG, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
5. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008; 14: 1648-1654.
6. Ford ES, Giles WH, Ah M. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444–2449.
7. Gami A, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VH, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403–414.

8. Girman C, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/Tex-CAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136–141.
9. Lakka H, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288: 2709–2716.
10. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
11. Tellez-Avila F, Sanchez-Avila F, Garcia-Saenz-de-Socolia M, Chavez-Tapia NC, Granco-Gusman AM, Lopez-Arce G, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14: 771–4775.
12. Poonawala A, Nair S, Thuluvath P. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689–692).
13. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl* 2004;10:886-89.
14. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:S5–S10.
15. Lim LG, Cheng CL, Wee A, Lim SG, Lee YM, Sutedja DS, et al. Prevalence and clinical associations of posttransplant fatty liver disease. *Liver Int* 2007;27:76-80.

16. Seo S, Maganti K, Khehra M, Ramsamooj R, Tsodikov A, Bowlus C, et al. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:844-84.
17. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Mills AS, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2001;7: 363-373.
18. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120:1183- 1192.
19. Anastácio LR, Soares Lima A, Correia MITD. Metabolic síndrome and its components after liver transplantation: Incidence, prevalence, risk factors and implications. *Clin Nutr* 2009: 1-4.
20. Kymberly D.S. Watt, Michael R. Charlton. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to Management. *Journal of Hepatology* 2010; 53:199–206).
21. E. Fraga Rivas, P. Barrera Baena, P. López Cillero, M. De la Mata García. Trasplante hepático. Indicaciones. Cronograma de complicaciones. Tratamiento inmunosupresor. *Medicine*. 2008;10(12):784-92.
22. Adam R, McMaster O, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003;9:1231–1243.
23. Johnston S, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:901–906.

24. Vogt D, Henderson JM, Carey WD, Barnes D. The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. *Surgery* 2002;132:775–780.
25. Reich D, Rothstein K, Manzarbeitia C, Munoz S. Common medical diseases after liver transplantation. *Semin Gastrointest Dis* 1998;9:110-125.
26. Pfitzmann R, Nussler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int* 2008;21:234–246.
27. Dossier de actividad de Trasplante Hepático. España 2014. Organización Nacional de Trasplante 2014.
28. Hanouneh IA, Feldstein AE, McCullough AJ, Miller C, Aucejo F, Yerian L, et al. The significance of metabolic syndrome in the setting of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1287-1293.
29. Guckelberger O, Mutzke F, Glanemann M, Neumann UP, Jonas S, Neuhaus R, et al. Validation of cardiovascular risk scores in a liver transplant population. *Liver Transpl* 2006;12:394-401.
30. Bostom AD, Brown RS Jr, Chavers BM, Coffman TM, Cosio FG, Culver K, et al. Prevention of post-transplant cardio-vascular disease-report and recommendations of an ad hoc group. *Am J Transplant* 2002; 2:491-500.
31. Trail KC, McCashland TM, Larsen JL, Heffron TG, Stratta RJ, Langnas AN, et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996;2: 276-283.
32. Watt K et al. Risk factors associated with long-term mortality after liver transplantation: an analysis of the multi-center, prospective Niddk database. *Hepatology* 2008;48:66.

33. Singh S, Watt KD Long-term medical management of the liver transplant recipient: what the primary care physician needs to know. *Mayo Clin Proc.* 2012 Aug;87(8):779-90.
34. First MR, Dhadda S, Croy R, Holman J, Fitzsimmons WE. New-onset diabetes after transplantation (NODAT): an evaluation of definitions in clinical trials. *Transplantation.* 2013 Jul 15;96(1):58-64.
35. Mells G, Neuberger J. Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation.* 2007 May 15;83(9):1141-50.
36. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1998;4:285-296.
37. Meltzer AA, Everhart JE. Self-reported substantial 1-year weight change among men and women in the United States. *Obes Res* 1995;3 (suppl 2):123s–134s.
38. Rodríguez Perálvarez ML, Montero Álvarez JL, Jurado García J, Listán JC, Barrera Baena P, Briceño Delgado J et al. Influencia de las características del donante en el riesgo cardiovascular de pacientes sometidos a trasplante hepático. XXXV Congreso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado 2010.
39. Patullo V, Heathcote J. Hepatitis C and Diabetes: one treatment for two diseases. *Liver International*, 2009: 356-364.
40. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhardt JE and the Virahep-C Study Group. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2007;45: 80-87.
41. Stegall MD, Everson G, Schroter G, Bilir B, Karrer F, Kam I. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. *Transplantation* 1995;60:1057-1060.

42. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007;13:1109-1114.
43. Francioso S, Angelico F, Baiocchi L, Tisone G, Lenci I, Carbone M, et al. High prevalence of metabolic syndrome and long-term survival after liver transplantation. *J Hepatol* 2008;48:S82.
44. Eric R. Kallwitz, Veronica Loy, Praveen Mettu, Natasha Von Roenn, Jamie Berkes, and Scott J. Cotler Physical Activity and Metabolic Syndrome in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation* 2013; 19:1125–1131.
45. Munoz SJ, Elgenaidi H. Cardiovascular risk factors after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:S52–S56.
46. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transpl* 2001;7:S13–S21.
47. Jindal RM, Sidner RA, Hughes D, Pescovitz MD, Leapman SB, Milgrom ML, et al. Metabolic problems in recipients of liver transplants. *Clin Transplant* 1996;10:213-217.
48. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, Gonzalez E, Andreu H, Esmatjes E, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol* 1996; 25:64-71.
49. Sutedja DS, Wai CT, Teoh KF, Lee YM, Diddapur RK, Isaac J, et al. Long-term post-liver transplant complications of renal impairment and diabetes mellitus: data from Singapore. *Singapore Med J* 2006;47:604-608.
50. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera JV, et al. Long-term medical complications in patients surviving or 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000;69:781-789.

51. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, Luesebrink R, Lemmens HP, Kratschmer B, et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 1997;11:60-65.
52. Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, Wanless IR, Hemming AW, Croxford R, et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:87-90.
53. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001;72:1066-1072.
54. Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD, Wiesner RH, Hay JE, Rosen CB, et al. Insulin resistance, serum adipokines and risk of fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. *Am J Transplant* 2009;9: 1406-1413.
55. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002;35:105-109.
56. Lucilene R. Anastacio, Kiara G. Diniz, Helem S. Ribeiro, Livia G. Ferreira, Agnaldo S. Lima, Maria Isabel T. D. Correia et al. Prospective evaluation of metabolic syndrome and its components among long-term liver recipients. *Liver Int.* 2014 Aug;34(7):1094-101.
57. Maria Elena Lunatia, Valeria Grancinia, Francesca Agnellib, Stefano Gattic, Benedetta Masserinia, Dario Zimbalattia et al. Metabolic syndrome after liver transplantation: Short-term prevalence and pre and post-operative risk factors. *Digestive and Liver Disease* 45 (2013) 833– 839.

58. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl* 2004;10:886-89.
59. Surabhi Madhwal, Ashish Atreja, Mazen Albeldawdi, Rocio Lopez, Anthony Post and Marco A. Costa. Is Liver Transplantation a Risk Factor for Cardiovascular Disease? A Meta-Analysis of Observational Studies. *Liver Transpl* 2012; 18:1140-1146.
60. Perkins JD. Metabolic syndrome: a new view of some familiar transplant risks. *Liver Transpl* 2006;12:485-486.
61. Gebhardt S1, Jara M, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J et al. Risk Factors of Metabolic Disorders After Liver Transplantation: An Analysis of Data From Fasted Patients. *Transplantation*. 2015 Jun;99(6):1243-9.
62. Khalili M, Lim JW, Bass N, Ascher NL, Roberts JP, Terrault NA. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2004;10:349-355.
63. Mindikoglu AL, Regev A, Casanova-Romero PY, Bejarano PA, Martinez EJ, Tzakis AG, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome on progression of fibrosis in patients with recurrent HCV after liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38: 1440-1444.
64. Tueche SG. Diabetes mellitus after liver transplant new etiologic clues and cornerstones for understanding. *Transplant Proc* 2003;35:1466-1468.
65. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126:840-848.

66. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;35:279-283.
67. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-599.
68. Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM. Insulin-resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus rivabirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 2005; 128:636-41.
69. Delgado-Borrego A, Lin Y-Sh, Jordan SH, Agrawal S, Zhang H, Christophi M, Cassan D, Cosini AB, Chung R. Prospective study of liver transplant recipients with HCV infection: evidence for a causal relationship between HCV and insulin resistance. *Liver Transplant*, 2008; 14: 193-201
70. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, Breto M, Carrasco D, de Juan M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1997;3: 416-422.
71. Alessiani M, Cillo U, Fung JJ, Irish W, Abu-Elmagd K, Jain A, et al. Adverse effects of FK 506 overdosage after liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25: 628-634.
72. Patullo V, Heathcote J. Hepatitis C and Diabetes: one treatment for two diseases. *Liver International*, 2009: 356-364.
73. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with newonset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2002;8:708-713.

74. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, Textor SC, Wiesner RH, Porayko MK, et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg* 1997; 3:1-9.
75. Munoz SJ, Deems RO, Moritz MJ, Martin P, Jarrell BE, Maddrey WC. Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:1480- 1483.
76. Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, Braitman LE, Levin S, Munoz SJ. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: 93-99.
77. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl* 2001;7:533-539.
78. Luke RG. Mechanism of cyclosporine-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:468-471.
79. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM [published correction appears in *Diabetes* 1997;46: 536]. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
80. Perrea DN, Moulakakis KG, Poulakou MV, Vlachos IS, Papachristodoulou A, Kostakis AI. Correlation between oxidative stress and immunosuppressive therapy in renal transplant recipients with an uneventful postoperative course and stable renal function. *Int Urol Nephrol* 2006;38: 343-348.
81. Menegazzo LA, Ursich MJ, Fukui RT, Rocha DM, Silva ME, Ianhez LE, et al. Mechanism of the diabetogenic action of cyclosporin A. *Horm Metab Res* 1998;30:663-667.

82. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-595.
83. Vincenti F, Tuncer M, Castagneto M, Klinger M, Friman S, Scheuermann EH, et al. Prospective, multicenter, randomized trial to compare incidence of new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism in patients receiving cyclosporine microemulsion versus tacrolimus after de novo kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1001-1004.
84. Uchizono Y, Iwase M, Nakamura U, Sasaki N, Goto D, Iida M. Tacrolimus impairment of insulin secretion in isolated rat islets occurs at multiple distal sites in stimulus-secretion coupling. *Endocrinology* 2004;145: 2264-2272.
85. Wahlstrom HE, Cooper J, Gores G, Rosen C, Wiesner R, Krom RA. Survival after liver transplantation in diabetics. *Transplant Proc* 1991; 23:1565-1566.
86. Levy MF, Husberg BS, Goldstein RM, Backman L, McMillan RW, Gibbs JF, et al. Diabetes mellitus and liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16:50A.
87. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients—results of the NIDDK liver transplant database. *Am J Transplant* 2008; 8:667-672.
88. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486-97.
89. Meco JF et al. Cálculo del riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2002; 14 (4):198-208.

90. Anne Burkea and Michael R. Lucey. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Non-Alcoholic Steatohepatitis and Orthotopic Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 686–693.
91. Evans CD, Oien KA, MacSween RN, Mills PR. Non-alcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury? *J Clin Pathol* 2002; 55: 689–692.
92. Charlton M, Kasparova P, Weston S et al. Frequency of non-alcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001; 7: 608–614.
93. Liver Transplant Waiting List. UNOS database 2000. [<http://www.optn.org/>] URL.
94. European Liver Transplant Network. Primary Indication of Liver Transplantation in Cirrhosis in Europe. [WWW document] URL <http://www.eltr.org/result8.htm>. 2002.
95. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664–669.
96. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case control study. *Hepatology* 2000; 32: 689–692.