

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
TRABAJO DE FIN DE GRADO DE MEDICINA

FACTORES DE RIESGO Y PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO

Autora: GÓMEZ AREA, ESTHER
Tutor: DOMÍNGUEZ MUÑOZ, JUAN ENRIQUE
Cotutor: SUÁREZ LÓPEZ, FRANCISCO
Departamento: GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA
Curso Académico: 2019-2020
Convocatoria: JUNIO 2020

ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebrovascular

CHUAC: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

CMV: Citomegalovirus

CV: Cardiovascular

DL: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

HCC: Hepatocarcinoma

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HTA: Hipertensión arterial

IC: Insuficiencia cardíaca

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IMC: Índice de masa corporal

PAF: Polineuropatía amiloidótica familiar

SM: Síndrome metabólico

TCE: Traumatismo craneoencefálico

THO: Trasplante hepático ortotópico

VHC: Virus Hepatitis C

RESUMEN

Objetivos

Con este estudio buscamos determinar la prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes así como la evolución del riesgo cardiovascular en el postoperatorio del paciente receptor de trasplante hepático en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Materiales y métodos

Estudiamos de forma prospectiva 10 pacientes trasplantados de hígado. Para ello, consideramos variables demográficas y analíticas entre otras. Valoramos la prevalencia de síndrome metabólico así como de sus componentes. Asimismo, observamos la modificación del riesgo cardiovascular tras el trasplante empleando para ello el índice de Castelli y la tabla SCORE.

Resultados

La prevalencia de síndrome metabólico previa al trasplante encontrada en nuestro estudio fue del 30% a expensas principalmente de unos niveles bajos de colesterol HDL y de obesidad central medida por el perímetro abdominal. Tras transcurrir 6 meses de la cirugía la prevalencia hallada fue del 50%, cobrando en este momento mayor importancia la presencia de diabetes mellitus *de novo*.

El SCORE obtenido de los pacientes sometidos a estudio se vio incrementado a lo largo de este pero de una manera muy discreta. Por otro lado el índice aterogénico sí se vio elevado de una manera más significativa sin asociarse esta modificación a la presencia de dislipemia.

Conclusión

Los pacientes sometidos a un trasplante hepático presentan con frecuencia síndrome metabólico o alguno de sus componentes y este se presenta ya en el postrasplante temprano. Su identificación y tratamiento precoz podrían minimizar las posibles complicaciones cardiovasculares, causa frecuente de morbimortalidad en estos pacientes.

Palabras clave: trasplante hepático, síndrome metabólico.

RESUMO

Obxectivos

Con este estudo buscamos determinar a prevalencia de síndrome metabólico e os seus compoñentes así como a evolución do risco cardiovascular no postoperatorio do paciente receptor de transplante de fígado no Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Materiais e métodos

Estudamos de xeito prospectivo a 10 pacientes transplantados de fígado. Para iso, consideramos variables demográficas e analíticas entre outras. Valoramos a prevalencia de síndrome metabólico así como os seus compoñentes. Así mesmo, observamos a modificación do risco cardiovascular tras o transplante, empregando o índice de Castelli e a táboa SCORE.

Resultados

A prevalencia de síndrome metabólico antes do transplante atopada no noso estudo foi do 30%, debido principalmente a niveis baixos de colesterol HDL e obesidade central medida polo perímetro abdominal. Despois de 6 meses da cirurxía, a prevalencia atopada foi do 50%, sendo máis importante neste momento a presenza de diabetes mellitus *de novo*.

O SCORE obtido dos pacientes sometidos a estudo incrementouse ao longo deste pero dun xeito moi discreto. Por outra banda, o índice ateroxénico aumentou de maneira máis significativa sen asociarse esta modificación con presenza de dislipidemia.

Conclusión

Os pacientes sometidos a transplante de fígado presentan frecuentemente síndrome metabólico ou algún dos seus compoñentes e este preséntase xa no período postoperatorio temperán. A súa identificación e tratamento precoz poderían minimizar as posibles complicacións cardiovasculares, causa frecuente de morbimortalidade nestos pacientes.

Palabras clave: trasplante de fígado, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Objectives

With this study, we aim to determine the prevalence of metabolic syndrome and its constituents as well as the evolution of cardiovascular risk in the postoperative period of the liver transplant recipient at the Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Materials and methods

We studied prospectively 10 liver transplant recipients, considering demographic and analytical variables among others. We valued the prevalence of metabolic syndrome as well as its constituents. In addition, we observed the modification of cardiovascular risk after surgery using Castelli index and the SCORE chart.

Results

The prevalence of pre-transplant metabolic syndrome found in our study was 30% at the expense of mainly low HDL cholesterol levels and central obesity measured by abdominal perimeter. After 6 months of surgery the prevalence found was 50%, with the presence of *de novo* diabetes mellitus becoming more important.

The SCORE obtained from the patients submitted to the study was increased throughout the study but in a very discreet way. On the other hand, the atherogenic index did significantly increase without being associated with the presence of dyslipidemia.

Conclusion

Patients who undergo liver transplantation often have metabolic syndrome or some of its constituents and this occurs early in the post-transplant period. Its early identification and treatment could minimize possible cardiovascular complications, a frequent cause of morbidity and mortality in these patients.

Keywords: liver transplant, metabolic syndrome.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Situación actual del trasplante hepático	1
1.2 Indicaciones y contraindicaciones actuales de trasplante hepático	6
1.3 Complicaciones del trasplante a largo plazo	7
1.3.1 Recidiva de la enfermedad primaria	8
1.3.2 Consecuencia de la inmunosupresión (tumores <i>de novo</i>)	8
1.3.3 Problemas derivados de los efectos adversos del tratamiento inmunosupresor	8
1.3.4 Causas inmunológicas (rechazo crónico)	8
1.4 Síndrome metabólico	9
1.5 Síndrome metabólico en el pre y postrasplante	11
1.5.1 En el período previo al trasplante	11
1.5.2 En el período postrasplante	12
1.6 Tratamiento inmunosupresor en el tpo	13
1.6.1 Tratamiento en el período precoz	13
1.6.2 Tratamiento en el período intermedio	14
1.6.3 Tratamiento en el período tardío	14
1.6.4 Tratamiento del rechazo	14
1.7 Papel de los inmunosupresores en la aparición de síndrome metabólico	15
1.8 Consecuencias del síndrome metabólico	16
2. OBJETIVOS	17
2.1 Hipótesis	17
2.2 Objetivo principal	17
2.3 Objetivos secundarios	17
3. MATERIAL Y MÉTODOS	18
3.1 Diseño, ámbito y periodo de estudio	18
3.2 Tamaño de la muestra	18
3.3 Criterios de inclusión y exclusión	18
3.4 Definiciones	19
3.5 Variables	20

3.5.1 Variables pretrasplante	20
3.5.2. Variables postrasplante	21
3.6 Protocolo inmunosupresor	22
3.7 Cronograma del estudio	23
3.8 Análisis estadístico	23
3.9 Aspectos éticos	23
4. RESULTADOS	24
4.1 Donantes	24
4.2 Receptores pretrasplante.....	25
4.3 Receptores tras 1 mes postrasplante	26
4.4 Receptores tras 3 meses postrasplante.....	28
4.5 Receptores tras 6 meses postrasplante.....	30
4.6 Evolución del riesgo cardiovascular tras el trasplante.....	32
4.7 Evolución del síndrome metabólico tras el trasplante.....	33
4.8 Evolución del tratamiento inmunosupresor tras el trasplante	34
5. DISCUSIÓN	36
6. CONCLUSIONES	39
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
8. ANEXOS.....	44

1. INTRODUCCIÓN

1.1 SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El primer trasplante hepático tuvo lugar en Estados Unidos en el año 1963 por el doctor Thomas E. Starzl. (1) El paciente era un niño de 3 años con atresia biliar que murió durante el procedimiento quirúrgico. En los primeros 5 trasplantes ningún paciente logró vivir más de 23 días. (2) Durante los años sesenta y setenta se realizaron numerosos intentos de trasplante hepático con diversos resultados, pero apenas se llegaba a la supervivencia al año del 30% de los pacientes trasplantados.

Es en el año 1979 cuando se produce un avance determinante de la mano de R. Calne, quien introduce el uso de la ciclosporina en dos pacientes sometidos a trasplante. Con las mejoras en la inmunosupresión se consigue demostrar la utilidad terapéutica del trasplante hepático. En el año 1983 el “National Institute of Health” determina que el trasplante hepático es un procedimiento válido como tratamiento en enfermedades terminales de hígado. (2) De esta forma se incrementa la supervivencia al año hasta un 70%. (3)

En España, el primer trasplante hepático se realizó en el año 1984. El número de trasplantes llevados a cabo ha ido en aumento y actualmente se realizan más de 1000 trasplantes de este órgano al año. (1)

La aparición del trasplante hepático supuso un gran avance médico; significaba una salida para aquellas personas con insuficiencia hepática que de otra manera quedaban desahuciadas y sin alternativas para sobreponerse a su patología. (4)

No obstante, en los primeros años de la historia del trasplante, la mortalidad precoz de los pacientes era alta. Numerosas eran las causas; dificultades en la técnica quirúrgica, limitada eficacia de la terapia inmunosupresora, ausencia de medicación antiviral efectiva... (3)

Afortunadamente y con el paso de los años se fue perfeccionando tanto la técnica quirúrgica como la preservación de los órganos. La mejora de la técnica quirúrgica y anestésica, la disponibilidad de nuevos y más eficaces inmunosupresores (tacrolimus, micofenolato mofetil) y la llegada de medicación antiviral selectiva y eficaz (gammaglobulina hiperinmune para la hepatitis B, ganciclovir para el citomegalovirus...) además de la mejora a la hora de seleccionar a los pacientes idóneos han permitido lograr una supervivencia más prolongada de estos. (5) La consecuencia de este incremento en la supervivencia de los pacientes ha permitido observar complicaciones a medio y largo plazo, entre las cuales se encuentran la recidiva de la enfermedad de base, complicaciones cardiovasculares o la aparición de tumores *de novo*. (4,6)

Un aspecto a destacar es el cambio que ha sufrido el perfil del donante con el paso del tiempo. Tal y como observamos en la Figura 1.1, en los años ochenta y noventa los donantes eran principalmente adultos de entre 16 y 34 años. Aquellos donantes mayores de 54 años no alcanzaban el 20% del total y era excepcional que superasen los 75 años. (7)

Actualmente más de un 50% de los donantes son mayores de 54 años y tan solo un 10% son menores de 34. (7)

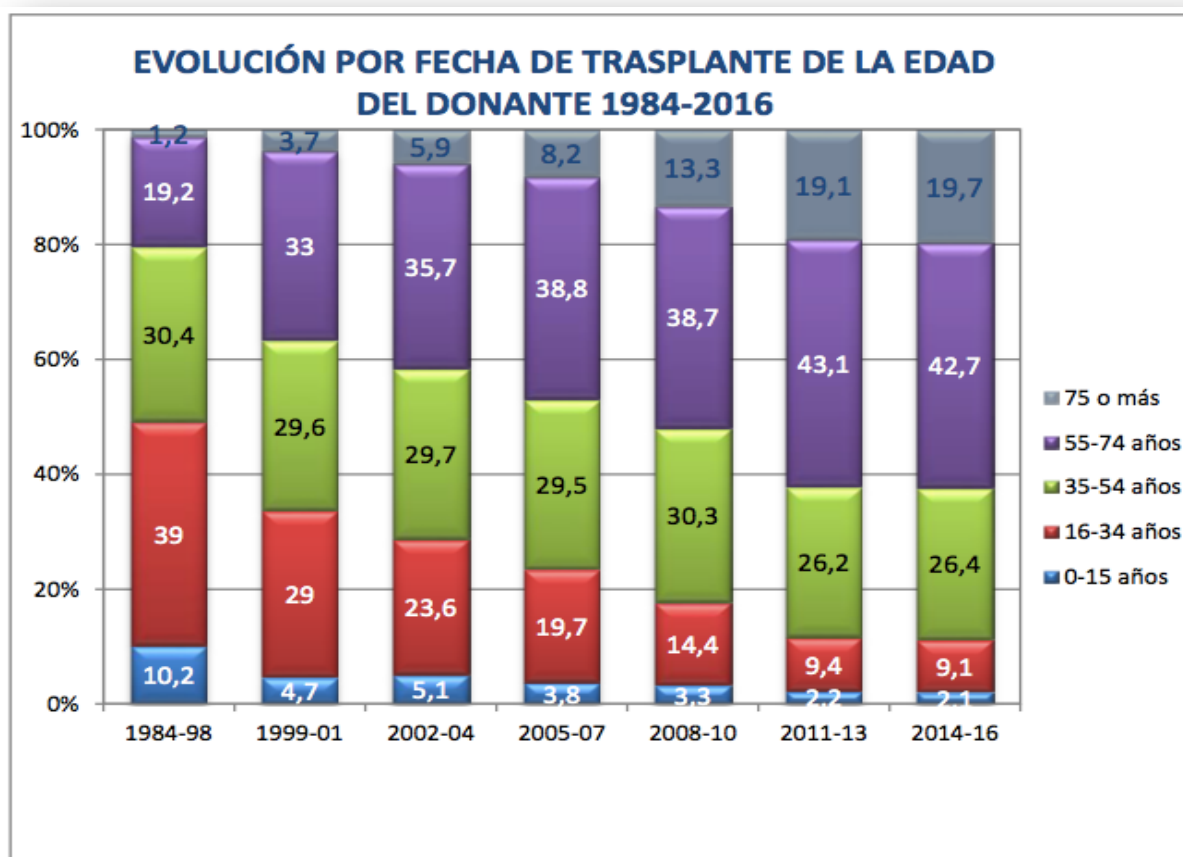


Figura 1.1 Evolución por fecha de trasplante de la edad del donante desde 1984 hasta 2016 (7)

En cuanto a causas de muerte vemos, en la Figura 1.2 que, hace unos 30 años la causa más importante de fallecimiento era el traumatismo craneoencefálico (TCE) seguido del accidente cerebrovascular (ACV). En cambio en la actualidad observamos una reducción en la proporción de muertes debidas a TCE de más de un 30% y un aumento de aquellas debidas a ACV de un 25%. (7)

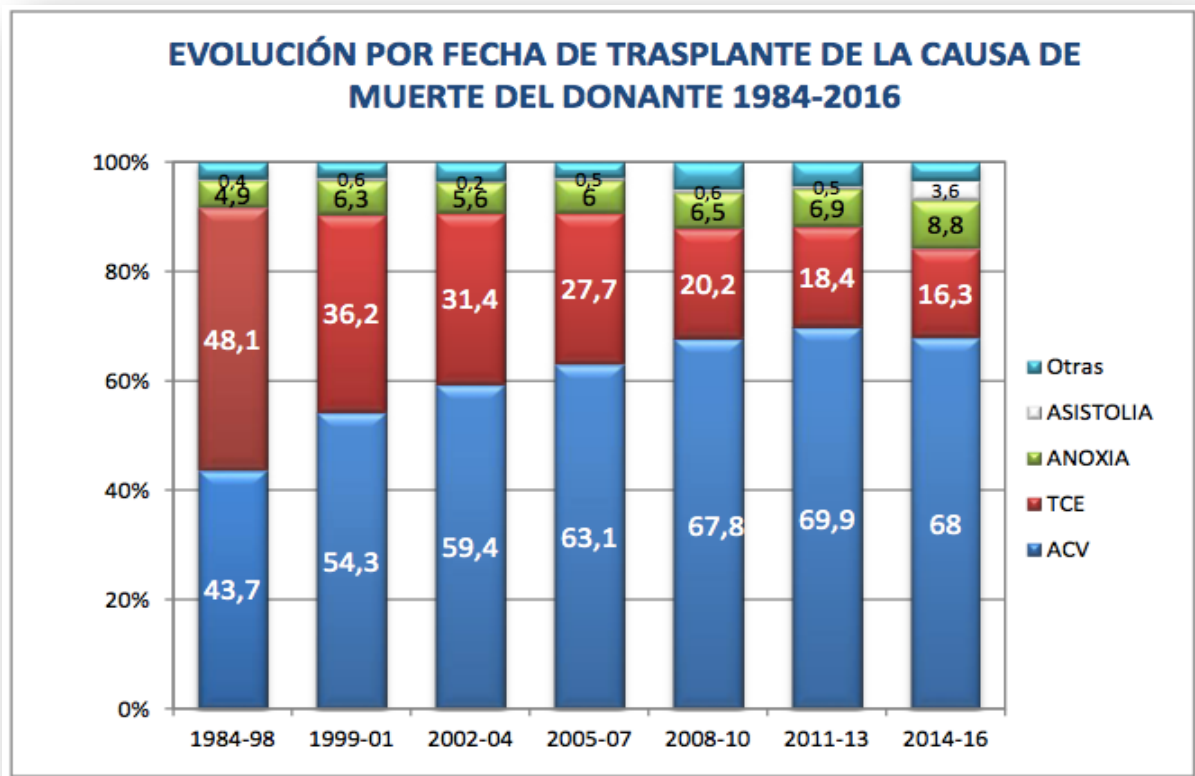


Figura 1.2 Evolución por fecha de trasplante de la causa de muerte del donante desde 1984 hasta 2016 (7)

La lectura que podemos realizar de ambos gráficos (Figura 1.1 y 1.2) es que se ha producido una reducción en la muerte de personas jóvenes (principalmente gracias a las mejoras en seguridad vial, las cuales han derivado en una disminución en el número de accidentes de tráfico), aumentando con ello el porcentaje de casos atribuidos a patologías asociadas a personas en rangos de edad superiores.

Todo esto tiene repercusiones en el trasplante, ya que la calidad de un órgano de un paciente joven, que en la mayoría de los casos goza de buena salud es presumiblemente mejor que la de un paciente anciano que presentará con mayor probabilidad patologías asociadas a la edad.

El principal problema con el que nos encontramos actualmente es la escasez de órganos en comparación con el número de pacientes que se encuentran en lista de espera, lo que ha llevado a emplear estrategias tales como el trasplante de hígado de donante vivo entre otras. (2,5,8)

Según el Registro Español de Trasplante Hepático hasta el año 2018 se han realizado en nuestro país más de 25.000 trasplantes de hígado. El crecimiento fue rápidamente progresivo a partir del año 1990 y hasta el 2001 donde empezó a estancarse el número de intervenciones de este tipo (Figura 1.3). (9)

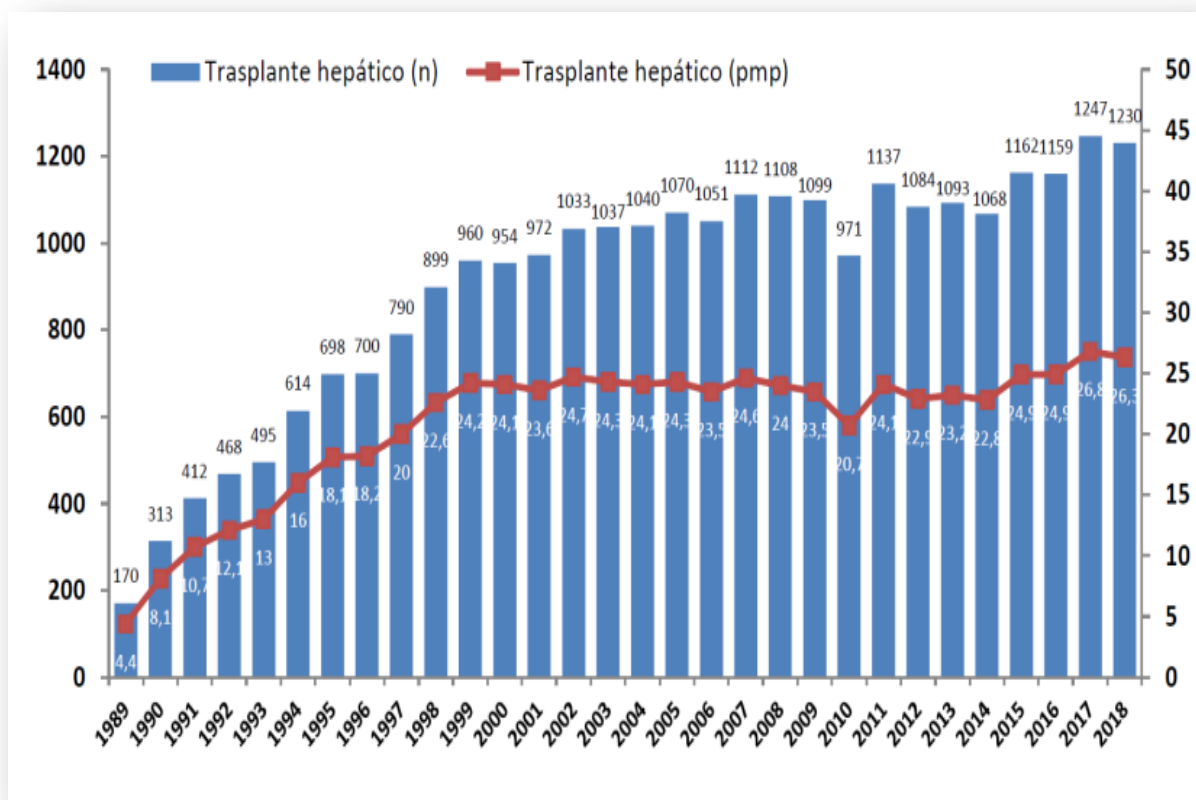


Figura 1.3 Número de trasplantes hepáticos realizados en España ordenados por año desde el 1989 hasta el 2018 (9)

La gran mayoría de trasplantes se realizan con órganos de donantes cadavéricos, de manera que un órgano es injertado en un receptor. Pero, para lidiar con los problemas de escasez anteriormente mencionados, existen los trasplantes con donante no convencional, entre los que encontramos el donante en asistolia controlada, el donante vivo, el trasplante Split y el donante dominó. A continuación resumiremos brevemente en qué consisten:

Donante en asistolia controlada

La donación en asistolia controlada tipo III según la clasificación de Maastricht hace referencia a la donación de órganos de un paciente declarado fallecido teniendo en cuenta criterios respiratorios y circulatorios en el cual, por consenso entre personal sanitario y familia o representantes del paciente, se decide limitar el soporte vital. Se tienen que valorar aquellas situaciones que contraindiquen la donación junto a otros factores a la hora de decidir si el injerto es viable para realizar el trasplante o no. Los resultados son generalmente peores si los comparamos con aquellos obtenidos tras la realización de un trasplante hepático de donante en muerte encefálica. (10)

Donante vivo

Este tipo de donación nace para solucionar la falta de injertos apropiados en niños, sobretodo en el caso de aquellos con un peso muy bajo, que hace complicado encontrar un órgano adecuado a su tamaño. En la mayoría de las ocasiones, el donante es uno de los progenitores. (11)

Trasplante Split

Esta técnica se basa en la división del injerto para trasplantar con un solo órgano a dos receptores, normalmente un adulto y un niño, aunque, en determinadas ocasiones, puede emplearse incluso para dos adultos. Para que se pueda efectuar este procedimiento, la selección del donante ha de cumplir unos criterios más estrictos que los habituales. Además, es necesario asegurar que la masa hepática resultante sea funcionalmente suficiente. (12)

Donante dominó

En esta situación el donante padece una enfermedad que requiere de un trasplante hepático, pero su hígado, cuya función está preservada, puede ser útil para otro paciente en lista cuya expectativa de vida sea menor que el tiempo necesario para que la enfermedad del donante se manifieste en este.

Es el caso de la polineuropatía amiloidótica familiar (PAF), una enfermedad en la que se producen depósitos de una proteína anómala en los tejidos. El órgano de un paciente con PAF (que generalmente proviene de un paciente joven, cuyo hígado es funcionalmente normal) se implanta en un paciente de unos 60 años o más con patología generalmente neoplásica y en el cual la clínica de la enfermedad del donante no comenzará a desarrollarse hasta pasados unos 10 años del trasplante. (13,14)

1.2 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES ACTUALES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Como previamente mencionamos, el trasplante es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con una enfermedad hepática terminal, que lleva asociada, en multitud de casos, la pérdida de función normal del órgano. (4,15) No obstante, no todos los pacientes tienen indicación para la cirugía. Las principales indicaciones de trasplante se reflejan en la siguiente tabla:

Enfermedades	Indicadores	
Enfermedad hepática crónica avanzada (cirrosis)	No colestásica: Cirrosis viral (virus hepatitis B y C) Cirrosis alcohólica Cirrosis autoinmune Enfermedad grasa metabólica Cirrosis criptogénica	Colestásica: Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria Atresia biliar Síndrome de Alagille Fibrosis quística
Enfermedades metabólicas	Causante de cirrosis: Déficit de alfa-1-antitripsina Hemocromatosis Enfermedad de Wilson Tirosinemia	Sin enfermedad hepática: Polineuropatía amiloidótica familiar. Hiperoxaluria Defectos del ciclo de la urea
Tumores hepáticos	Hepatocarcinoma (incluida variante fibrolamelar) Hepatoblastoma Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos Hemangioendotelioma epiteloide	
Fallo hepático fulminante: viral, tóxica, vascular, etc.		
Otras enfermedades	Enfermedades vasculares: síndrome de Budd- Chiari y enfermedad veno-oclusiva Poliquistosis hepática Enfermedad de Caroli Otras	
Retrasplante	Malfunción primaria Trombosis de arteria hepática Rechazo crónico ductopénico Recidiva enfermedad de base del receptor	

Tabla 1.1 Principales indicaciones de THO (15)

En nuestro medio, hasta fechas recientes las dos principales indicaciones de trasplante eran la cirrosis de origen etílico y la secundaria a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). (16) Sin embargo, dada la elevada eficacia de los antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C, que permiten la curación de la infección en una elevadísima proporción de pacientes (tasas de respuesta viral sostenida >95%), en los últimos años se ha apreciado una significativa disminución en la indicación de trasplante por la etiología viral. (17)

Destacamos los casos de cirrosis debidos a esteatohepatitis no alcohólica (NASH) ya que su prevalencia está en aumento. La cirrosis causada por esta entidad es actualmente la tercera indicación, por orden de frecuencia, de trasplante hepático a nivel mundial y se prevé que próximamente sobrepase a la hepatitis causada por VHC en pacientes trasplantados de hígado. (18)

La indicación de trasplante, también se mantiene para aquellos que han desarrollado un hepatocarcinoma (HCC), complicación frecuente del paciente cirrótico. En función de la carga tumoral, grado funcional del paciente (estadio de Child) y comorbilidades, el trasplante hepático es una de las potenciales indicaciones terapéuticas para el paciente con HCC. (5)

Por otra parte hay ciertas situaciones en las cuales el trasplante no se puede efectuar. Se trata de las contraindicaciones de trasplante, las cuales pueden catalogarse como absolutas y relativas.

Como contraindicaciones absolutas tenemos a los pacientes con enfermedad maligna extrahepática, el abuso de alcohol y otras drogas de manera activa, infecciones incontroladas a pesar del tratamiento antibiótico adecuado, enfermedad cardiopulmonar avanzada que conlleve un riesgo quirúrgico elevado, daño cerebral irreversible, enfermedad maligna hepática con afectación extrahepática y SIDA. (5,15)

Consideramos contraindicaciones relativas a aquellas condiciones que reducen el éxito del trasplante y que si bien por sí solas no impiden la intervención, cuando se asocian pueden impedir el acceso al trasplante. Entre ellas encontramos: trombosis venosa portal extensa, sepsis biliar o intrahepática, ausencia de apoyo social, enfermedad psiquiátrica, e índice de masa corporal superior o igual a 40. (15)

1.3 COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE A LARGO PLAZO

Tras un trasplante de hígado, el paciente debe realizar un seguimiento centrado principalmente en tres aspectos: confirmar que el injerto está funcionando adecuadamente, estudiar la aparición de aquellas complicaciones debidas al exceso de inmunosupresión y tratar los posibles efectos asociados a estos fármacos de los que hablaremos más adelante (hipertensión arterial, insuficiencia renal, etc.). Además es preciso hacer hincapié en la importancia de llevar un estilo de vida saludable. (4,5,6)

En cuanto a las complicaciones postrasplante tras el primer año de la cirugía, podríamos clasificarlas en cuatro grupos. Estos son:

1.3.1 Recidiva de la enfermedad primaria

Buena parte de las causas que llevan al paciente a requerir un THO pueden volver a aparecer tras la cirugía. Es el caso del hepatocarcinoma, en el cual el riesgo de recidiva se ve influido por el tamaño del tumor y el estadio previo al trasplante. (4,6)

Otro ejemplo podría ser la hepatopatía por VHC o por VHB, que en algunos casos puede causar una rápida destrucción del injerto. En el caso del VHC la recidiva es universal, acontece en el 100% de los pacientes que llegan al trasplante con el virus replicando, pero gracias a los antivirales de los que disponemos hoy en día se puede curar la infección bien antes o después del trasplante. (6)

En cuanto a las hepatopatías autoinmunes, estas en ciertas ocasiones también recidivan, pero su aparición suele ser progresiva y lenta, además en determinados casos los esteroides pueden ser de ayuda. (4)

1.3.2 Consecuencia de la inmunosupresión (tumores *de novo*)

El riesgo de los receptores de THO de presentar un tumor es superior al de la población no trasplantada de la misma edad y se incrementa con el paso de los años.

Los tumores que aparecen con mayor frecuencia son el carcinoma epinocelular, los linfomas y el sarcoma de Kaposi entre otros. Estos tumores están asociados a diversas infecciones por virus con potencial oncogénico tales como el virus de Epstein-Barr, el Virus Papiloma Humano o el Herpes Virus tipo 8. Cuando se manifiestan suelen ser más agresivos y presentar estadios más avanzados. En cambio, aquellos tumores más prevalentes en la población general (mama, pulmón, colon y próstata) no se ven incrementados en los receptores. (4,6)

1.3.3 Problemas derivados de los efectos adversos del tratamiento inmunosupresor

Antes de la cirugía los pacientes no suelen tener factores de riesgo asociados de enfermedad cardiovascular, pero, tras el trasplante y, como veremos más adelante, la prevalencia aumenta notablemente debido en gran medida al tratamiento inmunosupresor. (4,19) Esta prevalencia es mayor que en la población general y se mantiene prácticamente inmutable a lo largo del tiempo. (20) Las principales causas las desarrollaremos con más detenimiento en la sección 1.7.

1.3.4 Causas inmunológicas (rechazo crónico)

El rechazo crónico es cada vez menos frecuente. Se produce una destrucción del injerto con un patrón colestásico. Con el uso del tacrolimus y del micofenolato mofetil se revierten la mayoría de los casos en estadio precoz. Si esto no es posible no queda otra opción que el retrasplante. (4,21)

1.4 SÍNDROME METABÓLICO

Denominamos de esta manera a un conjunto de alteraciones metabólicas que aumentan la morbimortalidad de aquellos que las padecen y más concretamente favorecen la aparición de trastornos cardiovasculares y diabetes. (22)

Entre estas alteraciones encontramos el aumento de la tensión arterial, la obesidad, la elevación de la glucemia, la resistencia a la insulina, el aumento de los triglicéridos y la disminución del colesterol HDL. (22)

Su prevalencia en la actualidad es elevada y se manifiesta cada vez en edades más tempranas principalmente debido a malos hábitos (sedentarismo, dietas inadecuadas...). (22,23)

Constituye un problema de salud de notable interés debido al riesgo que conlleva. Por este motivo es necesario identificarlo cuanto antes para así tomar las medidas adecuadas, previniendo en la manera de la posible la aparición de un evento cardiovascular. (24)

En las siguientes tablas se exponen los distintos criterios empleados para su diagnóstico:

Criterios según la OMS 1998	
DISLIPEMIA	Triglicéridos > o igual a 150 mg/dL. Colesterol HDL < 35 en hombres. Colesterol HDL < 39 en mujeres.
HTA	Tensión arterial \geq a 140/90 mmHg.
OBESIDAD	Índice de cintura/cadera > 0.9 en hombres. Índice de cintura/cadera > 0.85 en mujeres. IMC > 30 Kg/m ² .
MICROALBUMINURIA	Excreción urinaria de albúmina \geq 20 μ g/min.
GLUCOSA	DM tipo II, glucemia de ayuno alterada o intolerancia a la glucosa oral.

Tabla 1.2 Criterios diagnósticos de SM según la OMS 1998. (23,24)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el diagnóstico de síndrome metabólico el paciente debe presentar marcadores de resistencia a la insulina junto con dos factores de riesgo, que incluyen obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo y microalbuminuria. (24)

Criterios ATP III 2001	
OBESIDAD ABDOMINAL	Perímetro abdominal \geq a 88 en mujeres. Perímetro abdominal \geq a 102 en hombres.
TRIGLICÉRIDOS	Triglicéridos \geq a 150 mg/dL.
HDL	Colesterol HDL $<$ 35 en hombres. Colesterol HDL $<$ 39 en mujeres.
TA	Tensión arterial \geq 130/85 mmHg.
GLUCOSA EN AYUNAS	Glucemia $>$ 110 mg/dL y DM tipo II.

Tabla 1.3 Criterios diagnósticos de SM según la ATP III 2001. (23,24)

El “National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III” (ATP III) por su parte estableció la definición de SM por la presencia de tres de estos cinco factores: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, niveles de colesterol HDL bajos, tensión arterial alta y glucemia en ayunas elevada. (24)

Criterios IDF 2005	
DISLIPEMIA	Triglicéridos \geq 150 mg/dl o uso de hipolipemiantes. HDL $<$ 40 mg/dL en mujeres (o uso de medicamentos). HDL $<$ 50 mg/dL en hombres (o uso de medicamentos).
OBESIDAD	PA \geq 94 cm en hombres europeos PA \geq 80 cm en mujeres europeas
HTA	Tensión arterial \geq 130/85 mmHg ó uso de antihipertensivos.
GLUCOSA EN AYUNAS	Glucemia $>$ 100 mg/dL y DM tipo II.

Tabla 1.4 Criterios diagnósticos de SM según la IDF 2005. (23,24)

La “International Diabetes Federation” (IDF) considera la obesidad central como un requisito imprescindible para su diagnóstico, asociado a dos de los siguientes criterios: hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, tensión arterial elevada y glucemia elevada. (24)

1.5 SÍNDROME METABÓLICO EN EL PRE Y POSTRASPLANTE

1.5.1 En el período previo al trasplante

Un alto porcentaje de pacientes cirróticos presenta desnutrición proteínocalórica (más acusada en casos de cirrosis alcohólica). Su causa es multifactorial: se produce generalmente una disminución de la ingesta, un aumento del gasto energético, hipercatabolismo y malabsorción intestinal. (16)

Inicialmente pierden grasa y en estadios más avanzados disminuye su masa muscular y aparece osteoporosis. La malnutrición, y por consiguiente la pérdida de peso, son factores de mal pronóstico en la evolución del paciente que va a ser sometido a un trasplante, ya que juega un papel importante en la mortalidad y en las posibles complicaciones que puedan surgir.

Por ello, las alteraciones nutricionales y metabólicas que sufren estos pacientes comienzan desde el desarrollo de la enfermedad basal, lo que afecta a todo el periodo de trasplante, incluyendo el periodo postrasplante. (16)

La prevalencia de diabetes está aumentada en los cirróticos, debido a una resistencia a la insulina en los tejidos periféricos. (16)

En cuanto al sistema cardiovascular, en estos pacientes se producen alteraciones independientemente de la etiología de la cirrosis. Se conoce como miocardiopatía cirrótica a la disfunción cardíaca que tiene lugar hasta en el 50% de los pacientes con cirrosis. Se caracteriza por alteraciones en la función diastólica, en la función contráctil del ventrículo izquierdo y en la estructura de las cámaras cardíacas, además de alteraciones electrofisiológicas como alargamientos del intervalo QT, con una función en reposo normal. (25)

Se observa también una disminución de las resistencias vasculares periféricas debido a comunicaciones arteriovenosas y a un aumento de sustancias vasodilatadoras ya que la alteración de la función del hígado hace que su degradación sea deficiente. (25)

Por la desnutrición anteriormente descrita, no es común ver valores altos de colesterol, salvo en los pacientes candidatos a trasplante por colestasis crónicas, en los cuales sí se pueden ver valores elevados. (26)

En el caso de las cirrosis derivadas de una esteatohepatitis no alcohólica, los receptores suelen tener ya instaurados ciertos desórdenes metabólicos (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, etc.) y poseen además una mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico en el postrasplante. Hay que tener también en cuenta que la esteatosis puede recidivar tras la cirugía. (18,27)

Es importante filiar la etiología de la cirrosis, ya que ello puede conllevar tomar unas medidas u otras e incluso predecir algunas de las complicaciones que pueden presentarse tras el trasplante. (16)

1.5.2 En el período postrasplante

Diabetes

Si nos fijamos en la situación del receptor una vez se ha realizada la cirugía vemos que algunos estudios hablan de una prevalencia de diabetes postrasplante de un 15-25%. Su patogenia es multifactorial, entre las distintas causas se encuentra el uso de inmunosupresores y los propios factores del paciente previos a la cirugía. El desarrollo de diabetes tras la intervención quirúrgica es habitual y es de importancia ya que no solo condiciona un aumento de la morbilidad cardiovascular sino que puede afectar al injerto provocando una hepatopatía esteatósica y mayor incidencia de complicaciones infecciosas entre otras. Se ha visto que los pacientes con VHC presentan un factor de riesgo independiente para la aparición de diabetes tras el trasplante. (4,26,28)

Obesidad

Si observamos el peso, la ganancia que se produce tras el trasplante puede llevar incluso a desarrollar obesidad en un 30% de los receptores. Inicialmente resulta beneficiosa ya que el paciente parte de un estado de malnutrición, pero en ocasiones la ganancia ponderal se hace excesiva llegando incluso a la obesidad, con los riesgos que ello conlleva. Esto es principalmente debido a la recuperación del apetito al solucionarse la enfermedad hepática de base, la administración de corticoides, diversos factores genéticos, etc. (28)

Dislipemia

Es una complicación habitual, que afecta a buena parte de los receptores de un trasplante hepático. Fármacos inmunosupresores como los esteroides, inhibidores de la calcineurina o el everolimus, tienen entre su perfil de efectos adversos el producir hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia. El aumento de peso comentado anteriormente también contribuye a que se eleven los triglicéridos y el colesterol. (4,26)

Hipertensión arterial

Esta incide hasta en el 70% de los pacientes trasplantados. Si bien su origen suele ser multifactorial, con frecuencia obedece al efecto vasoconstrictor renal de los inhibidores de la calcineurina. (4)

Enfermedad cardiovascular

En un estudio de cohortes realizado en Rochester que incluyó pacientes mayores de 18 años que recibieron un trasplante hepático entre 1998 y 2004 los cuales fueron seguidos hasta el año 2012, se vio que tras el primer año del trasplante un 10,6% de los pacientes sufrió un evento cardiovascular. Al cabo de 3, 5 y 8 años, un 15,3%, 20,7% y un 30,3% de los pacientes sufrió un primer evento cardiovascular respectivamente. Se asociaba este incremento especialmente a los receptores de mayor edad, a los que padecían diabetes o intolerancia a los hidratos de carbono y a aquellos con historia previa de eventos cardiovasculares. Por otra parte, se observó que el uso del tacrolimus se asociaba a un menor riesgo de padecer un evento CV comparado

al uso de ciclosporina. Estudios posteriores concluyeron que en los receptores de un trasplante hepático existe un incremento del riesgo de morbilidad por patologías cardiovasculares incluso sin que los pacientes presenten factores de riesgo previos a la cirugía. (20,29)

1.6 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN EL THO

El objetivo del tratamiento inmunosupresor es evitar el rechazo tanto agudo como crónico del nuevo órgano conteniendo al sistema inmune del receptor. (6)

Los fármacos empleados actualmente con este fin son los expresados en la Tabla 1.5.

Producto	Nombre comercial original
Inhibidores de la calcineurina: Tacrolimus Tacrolimus de liberación prolongada Ciclosporina en microemulsión	Prograf Advagraf Sandimmun Neoral
Antimetabolitos: Micofenolato mofetil Micofenolato sódico Azatioprina	Cellcept Myfortic Imurel
Inhibidores de mTOR: Sirolimus Everolimus	Rapamune Certican
Corticoides	
Anticuerpos: Anti-CD25 (basiliximab) Antilinfocitarios policlonales Antilinfocitarios monoclonales	Simulect ATG Fresenius, Timoglobulina Genzyme Orthoclone OKT3

Tabla 1.5 Fármacos inmunosupresores. (6)

Es necesario adaptar la inmunosupresión a las distintas fases postrasplante.

1.6.1 Tratamiento en el período precoz

Comprende los tres primeros meses. Tras el trasplante se inicia una pauta de inducción con distintas combinaciones de estos fármacos a dosis elevadas. En los tres primeros meses se emplea normalmente un inhibidor de la calcineurina y corticoides asociados o no a micofenolato mofetil y/o anticuerpos. (6,21)

1.6.2 Tratamiento en el período intermedio

Comprende un periodo de tiempo que abarca desde el final del periodo precoz hasta el primer año postrasplante. En este momento el objetivo es disminuir progresivamente las dosis así como intentar prescindir de los fármacos que sea posible para evitar los efectos adversos asociados a su uso. (6)

1.6.3 Tratamiento en el período tardío

Las dosis son moderadas o bajas. Se emplea un inhibidor de la calcineurina añadido o no a micofenolato o inhibidores de mTOR. Se intenta siempre que se pueda la monoterapia. (6)

Para monitorizar la inmunosupresión se miden los niveles del fármaco en sangre. Es obligado llevarlo a cabo de manera periódica. (6)

1.6.4 Tratamiento del rechazo

El rechazo es la manera natural del sistema inmune de responder ante lo ajeno, para evitar esto contamos con los fármacos inmunosupresores. El principal problema que tienen son sus efectos adversos (algunos los mencionaremos más adelante), que en determinadas ocasiones obligan a cambiar unos por otros que resulten menos dañinos para el paciente. (6)

El rechazo agudo, mediado por células T o rechazo celular ha sido históricamente considerado como una complicación frecuente tras el trasplante hepático, con una frecuencia estimada en torno al 40-60% de los pacientes trasplantados. Rara vez requiere retrasplante. (30) No obstante, la disponibilidad de nuevos y más potentes fármacos inmunosupresores han permitido reducir de forma muy significativa su incidencia, que en el CHUAC se encuentra en torno al 10% en el momento actual. Su tratamiento se centra en el aumento de la inmunosupresión mediante bolos intravenosos de esteroides, siendo efectivos en el 90% de los pacientes y optimización de las dosis del anticalcineurínico.

El rechazo hiperagudo es el mediado por anticuerpos y es excepcional en el THO. Tiene relación con la incompatibilidad del grupo sanguíneo con depósitos de complejos inmunes y complemento en el sinusoides hepático. Esta forma de rechazo no responde a tratamiento inmunosupresor habitual y clínicamente se asemeja a un fallo primario del injerto. Requiere retrasplante urgente. (20,30)

En cuanto al rechazo crónico, mencionado anteriormente, este sucede en menos de un 5% de los casos. Los pacientes presentan bioquímica compatible con daño colestásico, ictericia y prurito. El tratamiento en este caso se basaría en el uso de tacrolimus o aumento de la dosis añadiendo también micofenolato mofetil. En algunos casos sería necesario el retrasplante. (4,31)

1.7 PAPEL DE LOS INMUNOSUPRESORES EN LA APARICIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO

Tal y como comentamos en el apartado previo, el objetivo principal de estos fármacos es evitar el rechazo. No obstante, estos pueden ocasionar efectos perjudiciales que en ocasiones merman la calidad de vida del paciente. En la Tabla 1.6 se resumen los principales efectos adversos de los distintos inmunosupresores.

Los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) actúan inhibiendo la producción de citoquinas, entre ellas la IL-2, necesaria para la diferenciación y proliferación de los linfocitos T citotóxicos. La potencia inmunosupresora *in vitro* del tacrolimus es considerablemente mayor que la de la ciclosporina. Ambos pueden administrarse vía intravenosa u oral. El margen terapéutico es estrecho por lo que se precisa monitorizar las concentraciones en sangre para ajustar la dosis óptima. Estos dos fármacos pueden desencadenar efectos adversos graves, la mayoría dosis dependientes, uno de ellos es la nefrotoxicidad. Puede aparecer también hipertensión arterial (asociada en mayor medida a la ciclosporina) derivada de un aumento en la retención hidrosalina, que se puede solventar con el uso de diuréticos y betabloqueantes. (32) En cuanto al tema que nos ocupa, se ha observado que estos fármacos producen un aumento de los niveles de glucemia, que en algunos casos lleva a la aparición de diabetes, debido a la disminución en la producción de insulina causada en mayor medida por el tacrolimus. (6,32,19) Estos inmunosupresores causan también alteraciones en el perfil lipídico, más asociadas en este caso al uso de la ciclosporina. Además de todo esto, ambos fármacos pueden dar lugar a alteraciones gastrointestinales y a elevaciones de las enzimas hepáticas. (3,19) Es importante remarcar el hecho de que diversos fármacos pueden aumentar la concentración de los inhibidores de la calcineurina en sangre produciendo toxicidad. Algún ejemplo sería la eritromicina, los azoles y determinados antidepresivos. Así mismo, otros fármacos pueden reducir las concentraciones de inmunosupresor en sangre causando también daños en el paciente, como la fenitoína o la carbamazepina. (6, 32)

Respecto a los inhibidores de mTOR, estos son macrólidos similares al tacrolimus pero con acciones diferentes. Bloquean la proliferación de linfocitos T y la síntesis de anticuerpos así como la proliferación de células no hematopoyéticas. Las concentraciones pueden incrementarse con el uso concomitante de ciclosporina, que inhibe el metabolismo del sirolimus y el everolimus. Los efectos secundarios más reseñables de este grupo son la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y mielosupresión. Además, también pueden producir alteraciones gastrointestinales. (32)

Otro de los elementos empleados en el postrasplante son los corticosteroides, cuyo mecanismo de acción se basa en alterar la función de los macrófagos y linfocitos impidiendo la propagación de la respuesta inmune. Producen al igual que los anteriores diversos efectos adversos. Destacamos la aparición de intolerancia a los hidratos de carbono, la atrofia muscular, osteoporosis, retención hidrosalina e hipertensión arterial. Además, su uso crónico puede dar lugar a un síndrome de Cushing. (32)

Principales efectos adversos de los inmunosupresores	
Tacrolimus	Nefrotoxicidad, parestesias, temblores, cefalea, hipertensión, hiperglucemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia
Ciclosporina	Nefrotoxicidad, parestesias, temblores, convulsiones, hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hipermagnesemia, hipertricosis, hiperplasia gingival
Micofenolato mofetil	Náuseas, diarrea, cefalea, temblor, somnolencia, infecciones, citopenias, hiperglucemia, hiperpotasemia, anorexia, artralgias
Everolimus	Citopenias, SHU, hemolisis, hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, mialgias, infecciones, náuseas, vómitos, diarrea, trastornos hepáticos
Corticoides	Hiperglucemia, hiperlipidemia, Sdre. Cushing, osteoporosis, hirsutismo, hipertensión, infecciones
Anticuerpos monoclonales	Cefalea, temblor, mareo, hipertensión, hipotensión, taquicardia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, reacciones de hipersensibilidad, disuria, oliguria, hemorragia genitourinaria, artralgias
Anticuerpos policlonales	Eritema, erupción pruriginosa, fiebre con escalofríos, reacción anafiláctica, hipotensión, distrés respiratorio, urticaria, citopenias

Tabla 1.6 Principales efectos adversos de los inmunosupresores. (32)

1.8 CONSECUENCIAS DEL SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico influye en la supervivencia de los pacientes trasplantados. Es bien conocido que las causas más frecuentes de muerte postrasplante hepático 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. (4)

Con el aumento de la supervivencia a largo plazo tras el trasplante 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 que 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 era 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. (33) Debido a las diferentes complicaciones que se pueden dar tras el trasplante entre las que se encuentra el SM, la calidad de vida de los pacientes no es tan satisfactoria como nos gustaría pero sin duda es mejor que la previa a la cirugía.

En nuestro estudio seguiremos la evolución del paciente tras el trasplante en un periodo de 6 meses, tendremos en cuenta el tratamiento entre otros factores y observaremos la prevalencia de aparición de síndrome metabólico, que como hemos visto, aumenta la morbimortalidad del receptor y repercute en su calidad de vida.

2. OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Los pacientes trasplantados de hígado presentan síndrome metabólico con una frecuencia mayor a la de la población general.

2.2 OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar la prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes en los pacientes sometidos a trasplante de hígado intervenidos entre Julio y Septiembre en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Estudiar los posibles factores de riesgo asociados al receptor que puedan estar presentes antes de la cirugía.

Estudiar la modificación de los índices de riesgo cardiovascular durante el seguimiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO, ÁMBITO Y PERIODO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo, unicéntrico, longitudinal, descriptivo.

Población de pacientes receptores de trasplante hepático en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

El estudio se extiende hasta Marzo de 2020.

3.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para determinar las características de los pacientes respecto a la existencia de síndrome metabólico con una seguridad del 95% ($\alpha=0,05$) y una precisión de $\pm 10\%$, asumiendo una prevalencia del 50%, el tamaño muestral que se requiere sería de 29 pacientes. Asumiendo una posibilidad de pérdidas en un 10% de los pacientes debidos a causas diversas, el número de pacientes que precisaríamos sería de 33 pacientes.

En nuestro estudio se incluyen un total de 10 pacientes que han aceptado previamente participar en el estudio firmando el Consentimiento Informado para ello.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyen en el estudio aquellos pacientes receptores de trasplante hepático en el CHUAC, que han sido intervenidos a causa de una cirrosis hepática y las complicaciones asociadas a la misma. Por otra parte se excluyen del estudio aquellos pacientes trasplantados por Insuficiencia Hepática Aguda Grave, receptores de trasplante combinado así como aquellos sometidos a un retrasplante, con el objetivo de homogeneizar la muestra. Además quedan excluidos los receptores infantiles y también todo paciente con incapacidad de dar su consentimiento para la participación en el estudio. Todos aquellos pacientes con tiempo de seguimiento menor a 6 meses no serán incluidos en el estudio.

3.4 DEFINICIONES

Síndrome metabólico: se seguirán los criterios diagnósticos de SM según la IDF, comentados previamente en la Tabla 1.4.

Dislipemia: se considerará dislipemia aquella determinación cuyo valor de colesterol supere los 220 mg/dl, límite superior del rango considerado en el laboratorio central del CHUAC.

Diabetes *de novo* postrasplante (DMNPT): esta definición se basa en los criterios de la DM tipo 2 actualizados por la ADA en 2010 y revisados en 2013.

Criterios para el diagnóstico de diabetes, cualquiera de los siguientes:

- Glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl.
- Hemoglobina glicosilada mayor o igual a 6,5%.
- Glucemia en cualquier momento del día mayor o igual a 200 mg/dl asociado a síntomas típicos.

Hipertensión arterial: consideraremos en este caso aquel valor que supere los 130/80 mmHg. El objetivo deseado para los pacientes trasplantados es mantener una tensión inferior a esta.

Eventos cardiovasculares: Tendremos en cuenta la enfermedad coronaria, la enfermedad valvular cardíaca sintomática, el accidente cerebrovascular (isquémico y hemorrágico) o el infarto de miocardio.

Riesgo coronario: Para su estimación emplearemos el índice aterogénico, que se estimará según el índice de Castelli, el cual se obtiene determinando el cociente entre los valores de colesterol total y el colesterol HDL. Aquellos valores que resulten superiores a 4 se considerarán indicativos de riesgo de enfermedad coronaria.

Riesgo cardiovascular: Se calculará según el cuadro predictivo del riesgo de enfermedad coronaria tras 10 años en pacientes sin arteriopatía coronaria (SCORE). Este sistema distingue entre sexos, y tiene en cuenta los siguientes factores: edad, niveles de colesterol HDL, niveles de colesterol total, presión arterial y tabaquismo. Dependiendo de los valores de cada factor de riesgo se obtiene un resultado expresado en porcentaje que traduce el riesgo estimado de eventos cardiovasculares mortales a los 10 años. El riesgo de eventos totales (no solo los mortales) se obtendría multiplicando el porcentaje anteriormente descrito por tres.

En función del resultado obtenido empleando el SCORE (Anexo 1) podemos clasificar a los pacientes según su riesgo (Tabla 3.1).

RIESGO MUY ALTO	<p>Pacientes con enfermedad aterosclerótica CV documentada, bien por antecedentes bien por diagnóstico en pruebas de imagen. ERC con TFG < 30 mL. SCORE ≥ 10% en 10 años. Diabetes con daño órgano diana o con al menos tres factores de riesgo o tipo 1 con más de 20 años de evolución. Hipercolesterolemia familiar con otros factores de riesgo.</p>
RIESGO ALTO	<p>Pacientes con algún factor de riesgo marcado tales como: colesterol > 310, LDL > 190 o TA ≥ 180/110. IRC con TFG entre 30-59 mL. Hipercolesterolemia familiar sin otro factor de riesgo. Paciente con diabetes sin daño orgánico y duración ≥ 10 años u otro factor de riesgo adicional. SCORE ≥ 5 y < 10% en 10 años.</p>
RIESGO MODERADO	<p>Pacientes diabéticos jóvenes (con tipo 1 menor de 35 años y con tipo 2 menores de 50 años sin otros factores de riesgo y duración menor de 10 años. SCORE ≥ 1 y < 5% en 10 años.</p>
RIESGO BAJO	<p>SCORE ≤ 1% en 10 años.</p>

Tabla 3.1 Categorización del riesgo cardiovascular

3.5 VARIABLES

3.5.1 Variables pretrasplante

- Dependientes del donante

Tipo de variable	Variable detallada
Demográficas	Edad y sexo
Antropométricas	Peso, talla e IMC
Antecedentes médicos	Se recogerá el diagnóstico previo de DM, DL e HTA
Antecedente de evento cardiovascular	CI Arteriopatía periférica ACV
Causa de fallecimiento	TCE Asistolia ACV Otras
Esteatosis en la biopsia de tiempo 0	Se diferenciará la esteatosis en macro y microvacuolar en la biopsia de tiempo 0 Leve si < 30% Moderada si > 30% y < 60% Severa si > 60%

Tabla 3.2 Variables pretrasplante del donante.

- Dependientes del receptor

Tipo de variable	Variable detallada
Demográficas	Edad y sexo
Antropométricas	Peso, talla, perímetro abdominal e IMC
Enfermedad basal	Etiología de la cirrosis
Descompensaciones de la cirrosis	Ascitis Encefalopatía hepática Hemorragia por varices esofágicas
Estadaje de la cirrosis	Estadio de Child y escala MELD
Factores de riesgo para cirugía	Existencia de trombosis portal
Enfermedades relacionadas con el SM	DM, DL e HTA
Analíticas	Glucosa, creatinina, sodio, ALT, bilirrubina, actividad de protrombina, colesterol, cHDL, cLDL, triglicéridos, proteínas, prealbúmina, albúmina, transferrina, grupo sanguíneo, infección por CMV.
Tabaquismo	Antecedente de tabaquismo y número de paquetes/año

Tabla 3.3 Variables pretrasplante dependientes del receptor.

3.5.2. Variables postrasplante

Tipo de variable	Variable detallada
Demográficas	Edad y sexo
Antropométricas	Peso, talla, perímetro abdominal e IMC
Analíticas	Glucosa, sodio, creatinina, ALT, bilirrubina, proteínas, prealbúmina, albúmina, transferrina, triglicéridos, colesterol, cHDL, cLDL, actividad de protrombina, grupo sanguíneo, infección por CMV
Inmunológicas	Existencia de rechazo celular
Tiempo de ingreso	En UCI y tiempo total de ingreso
Medicación inmunosupresora	Corticoides; duración y dosis acumulada Tacrolimus; dosis y niveles Micofenolato de mofetil
Medicación para el SM	Antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos orales, insulina
Complicaciones cardiovasculares	
Estado a fin de seguimiento	Vivo o muerto

Tabla 3.4 Variables postrasplante del receptor.

3.6 PROTOCOLO INMUNOSUPRESOR

El protocolo se basa en administrar principalmente tres fármacos: tacrolimus, micofenolato mofetil y esteroides. En las tablas 3.5, 3.6 y 3.7 se describen las distintas dosis y vías de administración, así como los niveles óptimos de cada uno.

Tacrolimus	
Pauta IV	Dosis entre 0.01-0.03 mg/Kg/día.
Pauta oral	Dosis de 0.15 mg/Kg/día, ajustándose la misma según niveles “valle” del fármaco.
Niveles	Dosis 0-2 meses tras el TH: niveles de 7-10 ng/mL. A partir del 2º mes tras el TH: 5-8 ng/ml.

Tabla 3.5 Pauta tacrolimus.

Micofenolato mofetil	
Pauta IV	Se tratará de evitar esta vía. De ser necesaria, la dosis sería la misma que para la vía oral.
Pauta oral	La dosis inicial es de 2 gramos diarios.
Niveles	Como norma general, no requieren monitorización.

Tabla 3.6 Pauta micofenolato mofetil.

Esteroides	
Pauta IV	Metilprednisolona; se administra 1 gramo por vía endovenosa tras la revascularización del injerto. Posteriormente se realiza una pauta de descenso progresivo: Día +1: 200 mg. Día +2: 160 mg. Día +3: 120mg. Día +4: 80 mg. Día +5: 40 mg.
Pauta oral	Día +6: 20 mg. Día +7 en adelante: 20 mg. Se reducirá progresivamente hasta la retirada al 3º mes.

Tabla 3.7 Pauta esteroides.

3.7 CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

Previo al trasplante los pacientes fueron seleccionados siguiendo los criterios de inclusión anteriormente comentados. Se tuvo en cuenta la última analítica disponible en el Historial Clínico Electrónico del paciente.

Tras el trasplante, el seguimiento se llevó a cabo en las Consultas Externas de Hepatología. Se realizó una revisión al mes, otra al tercer mes y otra al sexto mes postrasplante. En estos controles se realizó una exploración física, evolución clínica, registro de peso y tensión arterial, analítica con hematemetría y bioquímica, niveles de inmunosupresores, estimación del índice aterogénico y otras determinaciones relacionadas con la infección por CMV o VHB, que variaron en función del paciente y el tiempo transcurrido tras el trasplante.

3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio. Por un lado las de los donantes y por otro las de los receptores.

Se describieron los valores estadísticos de las distintas variables a analizar, tanto continuas (en forma de valor medio \pm desviación típica) como categóricas (en forma de frecuencias).

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

Los métodos empleados para llevar a cabo el estudio cumplen las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1975. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética. N° referencia 2019/273.

4. RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo con un total de 10 trasplantes realizados. 5 receptores fueron mujeres y otros 5 hombres. El seguimiento fue de 6 meses tras el trasplante.

4.1 DONANTES

En la Tabla 4.1 podemos observar las distintas variables a estudio del donante.

Tipo de variable	Variable detallada
Demográficas	Edad media: 58,8 años. DT de $\pm 11,312$
	Sexo: 8 mujeres (80%) 2 hombres (20%)
Antropométricas	Peso medio: 80,9 kg. DT de $\pm 25,658$
	Talla media: 165,5 cm. DT de $\pm 7,619$
	IMC medio: 29. DT de $\pm 6,498$
Antecedentes médicos	DM: 2 donantes (20%)
	DL: 3 donantes (30%)
	HTA: 4 donantes (40%)
Antecedente de evento cardiovascular	Sí: 3 donantes (30%)
	No: 7 donantes (70%)
Causa de fallecimiento	ACV: 60%
	Otra: 40%
Esteatosis en la biopsia de tiempo 0	Macrovacuolar grado leve: 10 donantes (100%)
	Microvacuolar grado leve: 9 donantes (90%) Microvacuolar grado moderado: 1 donante (10%)

Tabla 4.1 Variables donante.

El donante de menor edad tenía 38 años y el de mayor edad tenía 75.

El valor más bajo de IMC le correspondía a una mujer (23) y el valor más alto a un hombre (43). 3 donantes tenían un IMC dentro de la normalidad, 4 tenían un IMC correspondiente a sobrepeso. Los 3 donantes restantes correspondía a la categoría de obesidad.

Si nos fijamos en las causas de la muerte, vemos que 6 de los 10 donantes fallecieron a causa de un accidente cerebrovascular.

En la totalidad de los hígados de los donantes se observa en la biopsia al menos un grado leve de esteatosis.

4.2 RECEPTORES PRETRASPLANTE

En la Tabla 4.2 desglosamos los datos obtenidos del receptor previos al trasplante.

Tipo de variable	Variable detallada
Demográficas	Edad media: 58,6 años. DT de \pm 5,562
	Sexo: 5 receptores mujeres (50%) 5 receptores hombres (50%)
Antropométricas	Peso medio: 74,3 kg. DT de \pm 13,141
	Talla media: 166 cm. DT de \pm 7,424
	Perímetro abdominal medio: 95,1 cm. DT de \pm 8,621
	IMC medio: 26,9. DT de \pm 3,985
Enfermedad basal	Cirrosis etílica: 9 receptores (90%)
	Otra: 1 receptor (10%)
Descompensaciones de la cirrosis	Ascitis: 9 (90%)
	EH: 5 (50%)
	HDA: 2 (20%)
	PBE: 1 (10%)
Estadaje de la cirrosis	Child B: 6 (60%) Child C: 4 (40%)
	MELD medio: 19,2. DT de \pm 7,857
Evento cardiovascular previo	0 receptores (0%)
Enfermedades relacionadas con el SM	DM: 1 receptor (10%)
	DL: 1 receptor (10%)
	HTA: 2 receptores (20%)
Analíticas	HDL: media 37,8. DT de \pm 5,94
	LDL: media 74,5. DT de \pm 26,999
	Triglicéridos: media 80,9. DT de \pm 40,187
Presencia de SM	3 receptores (30%)
Tabaquismo	6 receptores fumaban (60%). Con una media de 28,67 paquetes/año. DT de \pm 10,985

Tabla 4.2 Variables del receptor pretrasplante.

El receptor de menor edad tenía 49 años en el momento de la consulta y el de mayor edad 65 años.

Teniendo en cuenta la definición de obesidad según la IDF vemos que todas las mujeres presentaban obesidad central. En el caso de los hombres 3 la padecían. Si clasificamos a los pacientes en base a su IMC obtenemos que 2 receptores se encontraban en esta consulta dentro del normopeso (20%), 5 presentaban sobrepeso (50%) y 3 obesidad (30%).

El MELD mínimo fue de 8 y el máximo de 32.

El SCORE medio fue de 2,9% con una DT de $\pm 2,183$. 6 receptores presentaban antes del trasplante un SCORE $\leq 2\%$. Por otro lado la media del índice aterogénico de los receptores fue de 3,06 con una DT de $\pm 1,11275$.

Todos los pacientes presentaban al menos un componente de síndrome metabólico, presentando en el 90% de los casos al menos 2 componentes. Vemos que de los receptores 3 cumplían previo al trasplante criterios de síndrome metabólico (30%).

4.3 RECEPTORES TRAS 1 MES POSTRASPLANTE

Si observamos la Tabla 4.3 podemos ver los resultados de las distintas variables tras el primer mes del trasplante.

Tipo de variable	Variable detallada	
Antropométricas	Peso medio: 69,6 kg. DT de $\pm 12,886$	
	Talla media: 166 cm. DT de $\pm 7,424$	
	Perímetro abdominal: 93,1 cm. DT de $\pm 8,8$	
	IMC medio: 25. DT de $\pm 5,292$	
Analíticas	HDL medio: 63,8. DT de $\pm 21,653$	
	LDL medio: 120,1. DT de $\pm 37,622$	
	Triglicéridos medios: 145,3. DT de $\pm 51,043$	
	Infección por CMV: 0 (0%)	
Inmunológicas	Rechazo celular: 1 (10%)	
Tiempo de ingreso	Tiempo medio en UCI: 4,1 días. DT de $\pm 2,424$	
	Tiempo medio de ingreso: 19,6. DT de $\pm 4,904$	
Medicación inmunosupresora	Corticoides	10 receptores los recibieron (100%) Dosis media acumulada: 890,5 mg. DT de $\pm 28,426$
	Tacrolimus	10 lo recibieron (100%)
	Micofanolato de mofetil	10 lo recibieron (100%)
Medicación para el SM	Antihipertensivos: 3 (30%)	
	Hipolipemiantes: 0 (0%)	
	Antidiabéticos: 4 (40%)	
Complicaciones cardiovasculares	IC: 2 (20%)	
Síndrome metabólico	5 (50%)	

Tabla 4.3 Variables del receptor tras pasar 1 mes del trasplante.

En cuanto a la medicación inmunosupresora, todos los pacientes recibieron una pauta de tacrolimus junto con micofenolato y prednisona. 1 de los receptores (10%) requirió además un anticuerpo monoclonal (Basiliximab).

Vemos que, tras haber pasado un mes, 5 pacientes cumplen criterios de síndrome metabólico (3 de ellos eran los que lo presentaban antes del trasplante).

En la Tabla 4.4 vemos los resultados obtenidos de las principales patologías que componen el síndrome metabólico separadas según el sexo del receptor.

Patologías relacionadas con el SM		Hombres	Mujeres	Total
HTA	Sí la presentaban	2 (20%)	3 (30%)	5 (50%)
	No la presentaban	3 (30%)	2 (20%)	5 (50%)
Total		5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
DM	Sí la presentaban	2 (20%)	3 (30%)	5 (50%)
	No la presentaban	3 (30%)	2 (20%)	5 (50%)
Total		5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
DL	Sí la presentaban	2 (20%)	2 (20%)	4 (40%)
	No la presentaban	3 (30%)	3 (30%)	6 (60%)
Total		5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
OBESIDAD CENTRAL	Sí la presentan	3 (30%)	5 (50%)	8 (80%)
	No la presentan	2 (20%)	0 (0%)	2 (20%)
Total		5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)

Tabla 4.4 Distribución por sexos de las patologías relacionadas con el SM (Mes 1)

Si comparamos la aparición de hipertensión arterial en hombres y mujeres vemos predominio en ellas (el 60% del total de mujeres frente al 40% del total de varones).

Por otra parte, vemos que la aparición de diabetes mellitus también es mayor en el sexo femenino (60% del total de mujeres frente al 40% del total de varones).

En cuanto a la dislipemia vemos que un 40% de los hombres y un 40% de las mujeres la padecen (el 40% del total de receptores).

Finalmente, vemos que la obesidad central también predomina en las mujeres, (el 100% la presentan, mientras que un 60% de los varones la presenta).

4.4 RECEPTORES TRAS 3 MESES POSTRASPLANTE

En la consulta posterior, se hallaron los siguientes datos reflejados en la Tabla 4.5.

Tipo de variable	Variable detallada	
Antropométricas	Peso medio: 71,6 kg. DT 12,322	
	Talla media: 166 cm. DT 7,424	
	Perímetro abdominal: 94,6. DT 8,527	
	IMC medio: 25,9. DT 4,864	
Analíticas	HDL medio: 60,1. DT 17,96	
	LDL medio: 109,9. DT 30,73.	
	Triglicéridos medios: 134,1. DT 54,72	
	Infección por CMV: 1 (10%)	
Inmunológicas	Rechazo celular: 0 (0%)	
Reingresos	3 (30%)	
	Causas: 2 (20%) Estenosis biliar 1 (10%) Neumonía	
Medicación inmunosupresora	Corticoides	5 receptores los recibieron (50%) Dosis media acumulada: 1403,5 mg. DT de ± 128,777
	Tacrolimus	10 lo recibieron (100%)
	Micofanolato de mofetil	10 lo recibieron (100%)
Medicación para el SM	Antihipertensivos: 4 (40%)	
	Hipolipemiantes: 0 (0%)	
	Antidiabéticos: 4 (40%)	
Complicaciones cardiovasculares	0 (0%)	
Síndrome metabólico	4 (40%)	

Tabla 4.5 Variables del receptor tras pasar 3 meses del trasplante.

Vemos que ha habido un ligero aumento del peso medio de los pacientes con respecto a la revisión del primer mes.

El perímetro abdominal medio también se ha visto incrementado discretamente, al igual que el IMC medio.

Los valores medios del HDL, LDL y triglicéridos han disminuido.

En este momento, 4 de los receptores cumplen criterios de SM (40%).

En la Tabla 4.6 podemos ver los resultados relativos a los distintos componentes del síndrome metabólico en función del sexo del receptor.

Patologías relacionadas con el SM		Hombres	Mujeres	Total
HTA	Sí la presentaban	2 (20%)	2 (20%)	4 (40%)
	No la presentaban	3 (30%)	3 (30%)	6 (60%)
Total		5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
DM	Sí la presentaban	2 (20%)	3 (30%)	5 (50%)
	No la presentaban	3 (30%)	2 (20%)	5 (50%)
Total		5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
DL	Sí la presentaban	4 (40%)	2 (20%)	6 (60%)
	No la presentaban	1 (10%)	3 (30%)	4 (40%)
Total		5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
OBESIDAD CENTRAL	Sí la presentaban	3 (30%)	5 (50%)	8 (80%)
	No la presentaban	2 (20%)	0 (0%)	2 (20%)
Total		5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)

Tabla 4.6 Distribución por sexos de las patologías relacionadas con el SM (Mes 3)

Si comparamos los valores entre hombres y mujeres vemos predominio de DM y obesidad central en ellas (el 100% de las mujeres la sigue presentando, frente al 60% de los varones).

En cuanto a la HTA se aprecia que la prevalencia se ha igualado en hombres y mujeres, presentándola el 40% de los varones y el 40% de las mujeres.

Si observamos la presencia de dislipemia se advierte que su prevalencia, en este caso, es mayor en el sexo masculino, presentándola un 80% de los hombres y un 40% de las mujeres.

4.5 RECEPTORES TRAS 6 MESES POSTRASPLANTE

En la última consulta, realizada a los 6 meses del trasplante se recogen los siguientes datos (Tabla 4.7).

Tipo de variable	Variable detallada	
Antropométricas	Peso medio: 73,9. DT 13,412	
	Talla media: 166. DT 7,424	
	Perímetro abdominal: 94,8. DT 8,664	
	IMC medio: 26,6. DT 5,379	
Analíticas	HDL medio: 44,5. DT 12,331	
	LDL medio: 89. DT 22,136	
	Triglicéridos medios: 141,3. DT 73,3	
	Infección por CMV: 0 (0%)	
Inmunológicas	Rechazo celular: 0 (0%)	
Reingresos	6 (60%)	
	Causas: 1 (10%) Colangitis 1 (10%) Nódulo pulmonar 4 (40%) Estenosis biliar	
Medicación inmunosupresora	Corticoides	1 receptores los recibió (10%) Dosis media acumulada: 1481,4 mg. DT de \pm 175,421
	Tacrolimus	10 lo recibieron (100%)
	Micofanolato de mofetil	7 lo recibieron (70%)
Medicación para el SM	Antihipertensivos: 3 (30%)	
	Hipolipemiantes: 0 (0%)	
	Antidiabéticos: 3 (30%)	
Complicaciones cardiovasculares	0 (0%)	
Síndrome metabólico	5 (50%)	
Estado del paciente	Vivo: 10 (100%)	

Tabla 4.7 Variables del receptor tras pasar 6 meses del trasplante.

Vemos que, tras este periodo, ha aumentado el peso medio de los pacientes con respecto a las revisiones previas.

El perímetro abdominal medio ha vuelto a incrementarse levemente, al igual que el IMC medio.

Los valores medios del colesterol HDL y LDL han disminuido pero el valor medio de los triglicéridos ha aumentado.

En la Tabla 4.8 vemos nuevamente cómo se distribuyen los distintos componentes del síndrome metabólico pero esta vez en el sexto mes tras el trasplante.

Patologías relacionadas con el SM		Hombres	Mujeres	Total
HTA	Sí la presentaban	1 (10%)	3 (30%)	4 (40%)
	No la presentaban	4 (40%)	2 (20%)	6 (60%)
Total		5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
DM	Sí la presentaban	2 (20%)	3 (30%)	5 (50%)
	No la presentaban	3 (30%)	2 (20%)	5 (50%)
Total		5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
DL	Sí la presentaban	0 (0%)	1 (10%)	1 (10%)
	No la presentaban	5 (50%)	4 (40%)	9 (90%)
Total		5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
OBESIDAD CENTRAL	Sí la presentaban	3 (30%)	5 (50%)	8 (80%)
	No la presentaban	2 (20%)	0 (0%)	2 (20%)
Total		5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)

Tabla 4.8 Distribución por sexos de las patologías relacionadas con el SM (Mes 6)

La HTA sigue prevaleciendo en las mujeres con un total de 3 afectas por esta patología frente a 1 sólo hombre afecto por ella.

En el caso de la DM vemos que también predomina en mujeres presentándola un total de 3 mujeres frente a 2 hombres.

La dislipemia afecta únicamente a un paciente del estudio (10% del total).

Respecto a la obesidad central vemos que en este momento del estudio, el 100% de las mujeres presenta obesidad central y un 60% de los varones.

El 50% de los pacientes de la muestra cumplen criterios de síndrome metabólico.

4.6 EVOLUCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TRAS EL TRASPLANTE

En la Tabla 4.9 y en la Figura 4.1 se muestra la evolución de algunos de los principales factores de riesgo cardiovascular así como la progresión del índice aterogénico tras el trasplante. Como puede apreciarse, todos los factores aumentan en el periodo postrasplante en comparación con el momento anterior a la cirugía. Además, inciden fundamentalmente entre el 1º y 3º mes de seguimiento, sin progresión al 6º mes, en el cual incluso tienden a disminuir como es el caso de la dislipemia.

	Pre-TH	1º Mes	3º Mes	6º Mes
HTA	20 %	50 %	40 %	40 %
DM	10 %	50 %	50 %	50 %
DL	10 %	40 %	60 %	10 %
Índice aterogénico (IA)	3	3.5	3.4	4.2
% de IA > 4	30 %	40 %	30 %	50 %

Tabla 4.9 Evolución de factores de riesgo cardiovascular tras el trasplante

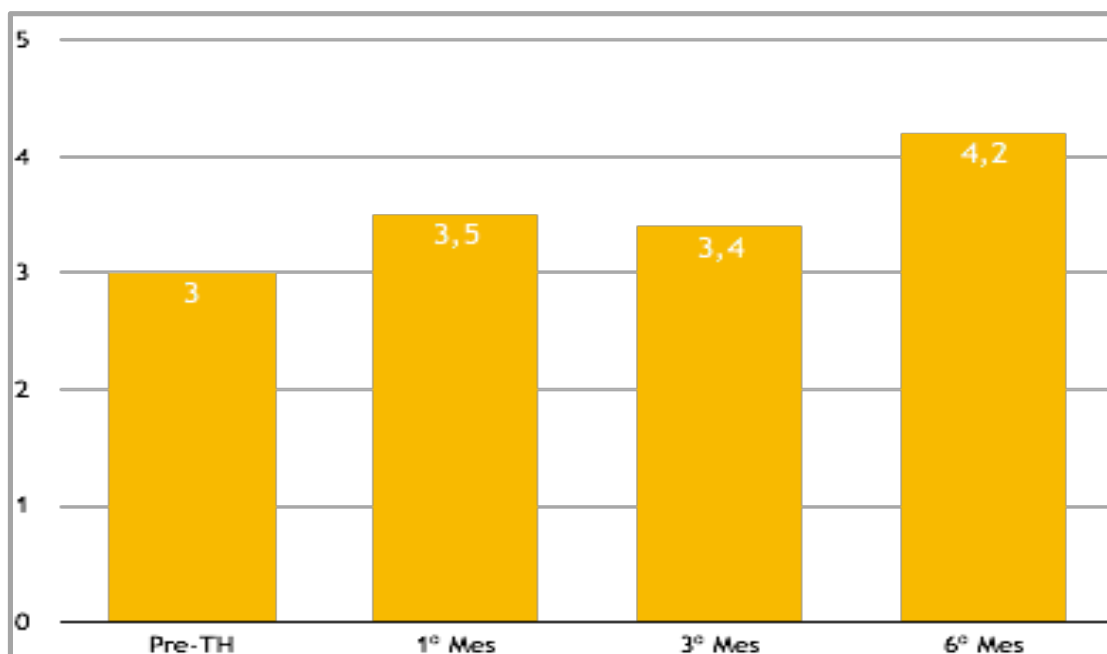


Figura 4.1 Índice aterogénico antes y después del trasplante

4.7 EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO TRAS EL TRASPLANTE

En la Figura 4.2 y Figura 4.3 se muestra la evolución del síndrome metabólico y sus distintos componente antes y después del trasplante. Como puede apreciarse, un 30% de los pacientes presentaban criterios de SM antes de la cirugía, debido fundamentalmente al incremento en los valores del perímetro abdominal y a la reducción en niveles del colesterol HDL. Por el contrario, al 6° es del trasplante, la mitad de los pacientes presentan criterios de SM, fundamentalmente debido a la aparición de diabetes, hipertensión e hipertrigliceridemia.

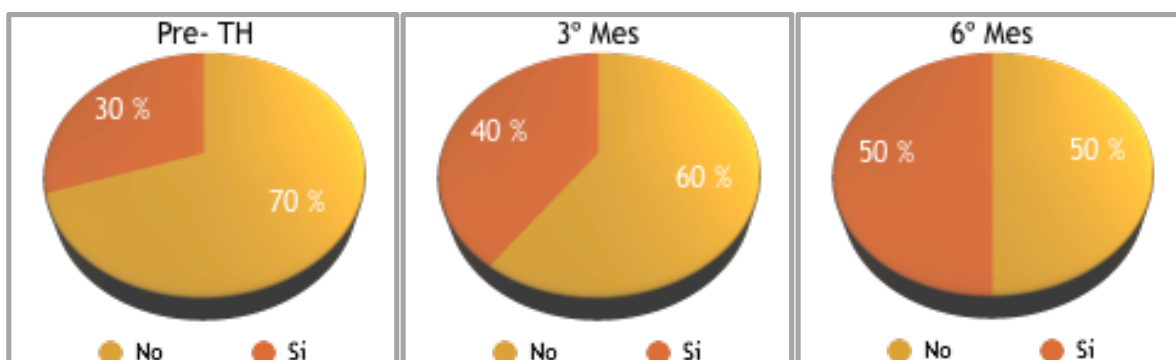


Figura 4.2 Porcentaje de pacientes que cumplen criterios de síndrome metabólico

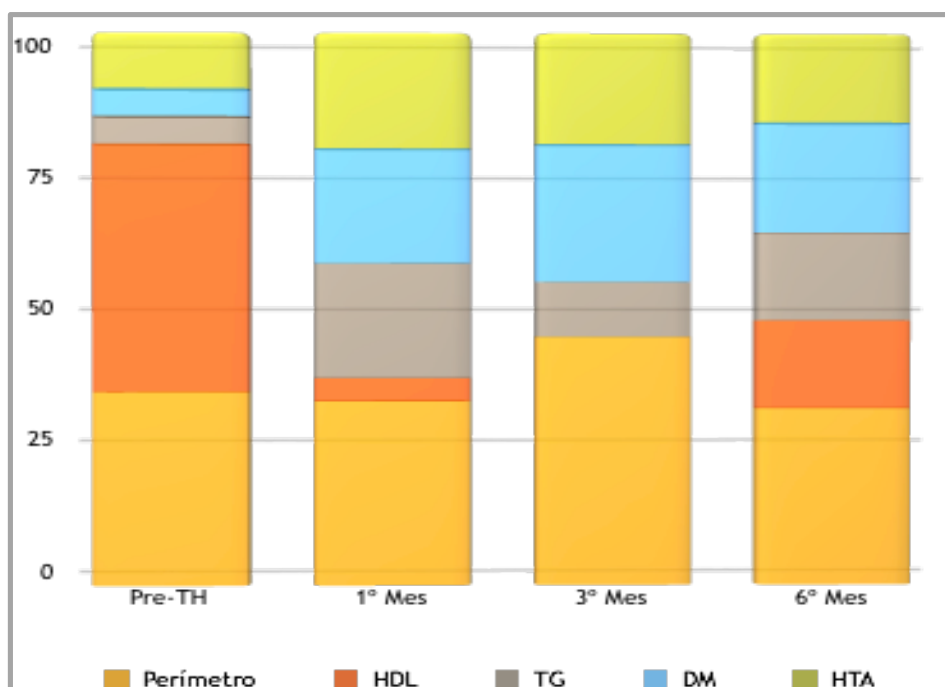


Figura 4.3 Distribución de los distintos componentes del síndrome metabólico pre y postrasplante

4.8 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR TRAS EL TRASPLANTE

En la Tabla 4.10 podemos observar a disminución en la dosis media diaria de prednisona y en la dosis acumulada de este fármaco. El 90% de los pacientes suspendieron este fármaco al tercer mes del trasplante, manteniéndose tan sólo en uno de los pacientes del estudio, el cual había sido trasplantado por una hepatitis autoinmune. Por ello, la diferencia entre las determinaciones tomadas al tercer y sexto mes es mínima.

	1 Mes	3 Mes	6 Mes
Dosis media de prednisona (mg)	11,5	3	0,5
Dosis acumulada de prednisona	890	1400	1481

Tabla 4.10 Cambio en la dosis media y acumulada de prednisona tras el trasplante

En la Tabla 4.11 se muestra el descenso en la dosis diaria de tacrolimus, el principal fármaco inmunosupresor empleado en nuestro estudio, y la disminución de los niveles sanguíneos del fármaco, siempre determinados en ayunas. En la Figura 4.4 se muestran los valores de este inmunosupresor expresados en ng/mL de los receptores a estudio en las tres consultas posteriores a la cirugía. Como puede apreciarse, si bien los niveles disminuyen con el tiempo, existe una evidente superposición de valores.

	1 Mes	3 Mes	6 Mes
Dosis media de tacrolimus (mg)	8,3	6,1	5,2
Niveles de tacrolimus (ng/mL)	10,4	9,3	8,1

Tabla 4.11 Cambio en la dosis y en los niveles de tacrolimus tras el trasplante

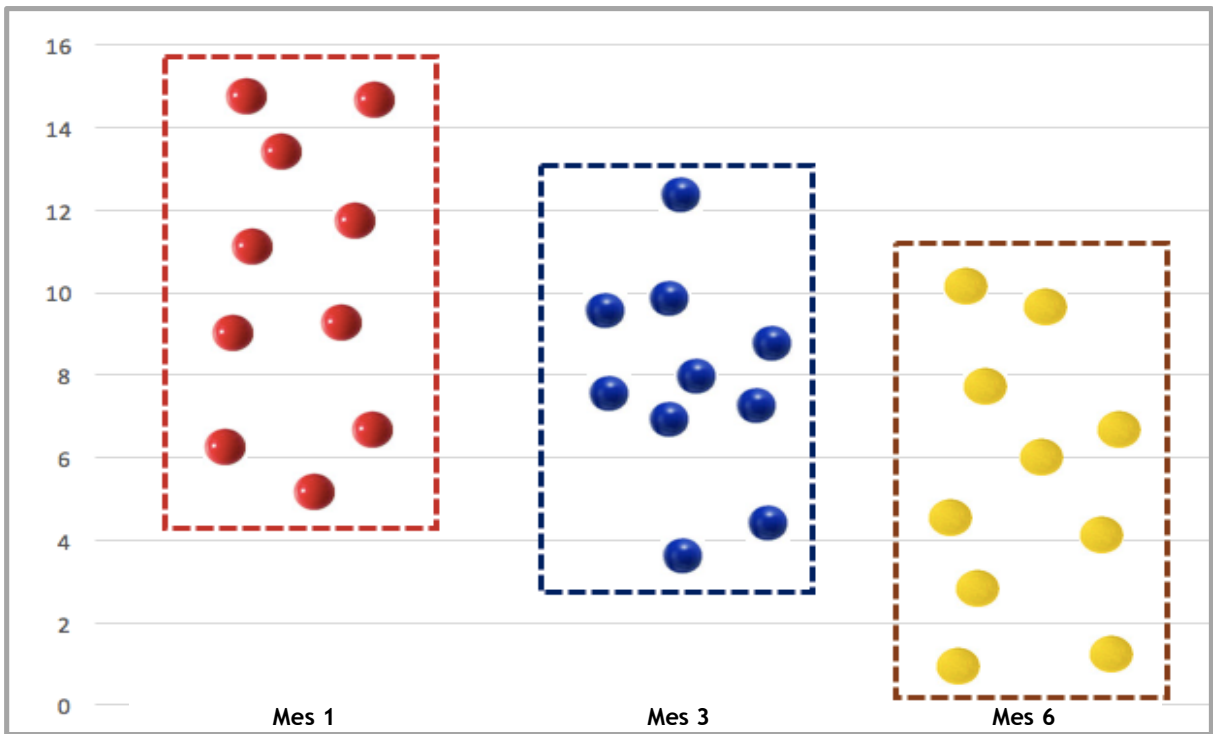


Figura 4.4 Niveles de tacrolimus tras el trasplante

5. DISCUSIÓN

El perfeccionamiento en la técnica quirúrgica, tratamiento inmunosupresor y cuidados anestésicos han permitido alcanzar una importante mejora en la supervivencia de los pacientes receptores de un trasplante hepático en nuestro país. Los últimos datos del Registro Español de Trasplante (RETH), actualizados a diciembre de 2018, reflejan una supervivencia del 63.3% a los 10 años de trasplante y del 43.4% a los 20 años. (9) Esta prolongada supervivencia ha permitido que otras complicaciones, como las relacionadas con el síndrome metabólico y cardiovasculares, adquieran gran significancia. De hecho, en el RETH consta como el porcentaje de pacientes fallecidos por causas diferentes a las complicaciones quirúrgicas, infecciones, tumores *de novo* o recidiva de la enfermedad primaria se cifra en un 15.2%. Excluidas las principales causas de mortalidad, es muy probable que la mayoría de los pacientes incluidos en este porcentaje hayan fallecido por una enfermedad cardiovascular, claramente vinculada con el SM y sus distintos componentes. (20,34)

En el presente estudio hemos comprobado que el 30% de los pacientes presentan SM antes del trasplante, porcentaje que aumenta hasta el 50% al 6º mes de la intervención. La prevalencia detectada antes del TH es superior a la que han sido identificadas en otros estudios, con cifras inferiores al 20%. (19,35) No obstante, hay que remarcar que en nuestro estudio y en el período previo al trasplante, el 80% de estos componentes han sido el aumento del perímetro abdominal y la existencia de valores bajos de colesterol HDL, dos variables íntimamente ligadas a la propia cirrosis. Es un hecho bien conocido que los pacientes cirróticos presentan valores disminuidos de colesterol HDL secundarios a la disminución de la capacidad sintética de la cirrosis. Igualmente, el aumento del perímetro abdominal, más que indicativo de un exceso de tejido adiposo visceral (obesidad central), puede obedecer a la existencia de ascitis, complicación detectada en el 90% de nuestros pacientes. La existencia de las comorbilidades definitorias del SM tuvieron una escasa representación en el periodo pre-trasplante, por cuanto tan sólo el 10% de los pacientes presentaba diabetes, el 10% dislipemia y el 20% hipertensión arterial. Si bien la tasa de dislipemia e hipertensión son similares a otros estudios publicados (19, 36), resulta especialmente llamativa la escasa prevalencia de diabetes, ya que es un hecho bien conocido que la cirrosis condiciona un estado de resistencia insulínica. Otros estudios con diseño similar al nuestro han documentado tasas superiores al 20%. (19,20,36)

La prevalencia del 50% al 6º mes tras el TH es concordante con la encontrada en otros estudios unicéntricos, con valores entre el 40-60% (37,38). Un reciente metaanálisis con revisión de 16 estudios e inclusión de 3539 pacientes revela una prevalencia del 39%. (39)

En el periodo postrasplante y considerando los distintos componentes clínicos del SM, la HTA ocurre en el 40%, la DM en el 50%, la obesidad en el 50% y la dislipemia en el 10%. En nuestro estudio la prevalencia de obesidad es similar a la publicada en la literatura (40,41), pero la dislipemia, HTA y DM son inferiores a las publicadas hasta la fecha (30-60%, 70-80% y 45-70%, respectivamente) (20, 38, 41, 42). Ello podría ser debido a la influencia del régimen inmunosupresor empleado, que incluye la retirada precoz de corticoides y la ausencia de inhibidores de la mTOR. En nuestro estudio sólo un paciente mantuvo la toma de corticoides después del tercer mes del trasplante, al tratarse de un paciente trasplantado por una hepatitis autoinmune. Igualmente, es especialmente llamativa la escasa incidencia de dislipemia, presente en el 60% de los pacientes al tercer mes del trasplante, pero tan en el 10% al 6º mes

de la intervención. Probablemente la retirada, ya comentada de los esteroides, y la no inclusión de inhibidores de la mTOR en el esquema terapéutico de nuestros pacientes puedan justificar estas diferencias. Como soporte a esta hipótesis, la tasa de incidencia de estos componentes del SM parece ser menor en los trabajos más recientes, series que tienden a minimizar la exposición a corticoides o incluso emplean protocolos libres de los mismos. (43)

En cuanto a la obesidad central, en la consulta pretrasplante observamos que el 80% de los pacientes presentaba un perímetro abdominal superior al límite de la normalidad según sexo, lo cual podría estar interferido por la ascitis, que estaba presente en el 90% de los pacientes a estudio en ese momento. En la consulta del primer mes postcirugía vemos que la prevalencia de obesidad central sigue siendo del 80%, porcentaje que se mantiene al tercer y sexto mes postrasplante. Destacamos que en estas 3 consultas postrasplante los pacientes ya no mostraban ascitis por lo que estas medidas no pueden estar interferidas por su presencia.

Al ser la diabetes la principal complicación metabólica detectada hemos comparado la presencia de distintos factores de riesgo para su aparición. No evidenciamos diferencias en relación al peso previo al trasplante, en la dosis acumulada de esteroides, antecedentes de tabaquismo o la coexistencia de HTA. Sin embargo, el peso de los pacientes al 6º mes (76 vs 71,8 kilos), el IMC (28 vs 21) o el perímetro abdominal (95,4 vs 60,6) han sido mayores en los pacientes con diabetes *de novo*. Desafortunadamente, el escaso tamaño muestral nos ha impedido realizar una valoración estadística.

Uno de los objetivos secundarios del estudio consistía en estudiar los posibles factores de riesgo presentes en el receptor antes del trasplante y que pudiesen derivar en la aparición de síndrome metabólico. La comparativa de datos al 6º mes del trasplante no permitió identificar ningún potencial factor de riesgo, ya que ni el peso, la edad, IMC o el perímetro abdominal, diferían entre pacientes con o sin SM.

En el presente estudio hemos encontrado un aumento progresivo del índice de Castelli o aterogénico, así como del porcentaje del mismo superior a 4, nivel normalmente aceptado como indicador de riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular. Este índice se incrementa desde un valor medio de 3 en el periodo pretrasplante hasta alcanzar un valor “pico” de 4.2 al 6º mes de la intervención. Paralelamente el porcentaje de pacientes con valor >4 ascendió desde el 30% antes de la intervención hasta el 50% a los 6 meses de la misma. Este incremento no se relaciona con las modificaciones en los valores de colesterol, ya que como se ha comentado previamente, solamente el 10% de los pacientes evidenciaban cifras elevadas (superiores a 220 mg) a los 6 meses de la intervención. Aunque existen otros estudios que han explorado el riesgo aterogénico en los receptores de THO, estos se han centrado fundamentalmente en biomarcadores de disfunción endotelial. (44) No conocemos otros estudios que se hayan centrado en el índice de Castelli, lo que nos impide el poder comparar nuestros resultados.

Sorprendentemente, no hemos observado cambios significativos en el SCORE, herramienta diseñada para estimar el riesgo cardiovascular. El valor medio previo al trasplante fue de 2.9, el cual asciende tan sólo al 3.4 al 6º mes postrasplante. Igualmente, el porcentaje con un valor entre 5-10%, (considerado como de riesgo alto) o superior al 10% (riesgo muy alto), se mantuvo inmodificable en el curso evolutivo del paciente (20% y 0%, respectivamente). Considerando que dos de los criterios incluidos en este modelo son la tensión arterial y el valor de colesterol,

a priori parecía esperable evidenciar un mayor incremento en el SCORE. Es posible que la baja prevalencia de la dislipemia al 6° mes de la intervención (10%), pudiese justificar este hallazgo.

Diversos estudios han evaluado la prevalencia del SM en función de la etiología de la enfermedad que condiciona el trasplante. (36,38) A parte de la Enfermedad Hepática Metabólica (NASH), en la cual es evidente la mayor prevalencia de este síndrome y de sus distintos componentes (45), existen discrepancias al considerar la etiología alcohólica y la infección por el virus C, las dos principales indicaciones en nuestro entorno. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes (90%) presentaban una cirrosis asociada al consumo de riesgo de alcohol, siendo llamativa la ausencia total de pacientes con virus C, por lo que no podemos extrapolar estos resultados a otros subgrupos de pacientes. El enorme impacto de la terapia antiviral ha conllevado una importante reducción en la inclusión de pacientes con virus C en las distintas listas de trasplante, aspecto evidenciado en nuestra serie.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. La más significativa reside en el escaso tamaño muestral, que impide realizar un adecuado análisis estadístico, así como el escaso periodo de seguimiento. No obstante, diversos estudios han evidenciado que la aparición del SM suele ser precoz tras el trasplante (3°-6° mes), por lo cual no resulta esperable que prolongar el periodo de observación conlleve un incremento en el porcentaje de pacientes que desarrollan el SM. Por otro lado, este limitado seguimiento no ha permitido evaluar la aparición de eventos cardiovasculares a medio-largo plazo. De hecho, si bien el 50% de los pacientes precisó al menos un reingreso, en ningún caso el motivo para el mismo fue una complicación cardiovascular.

Otra limitación del presente trabajo la encontramos en la ausencia de estimaciones de riesgo aplicables a pacientes con cirrosis, por lo que hemos empleado aquellas validadas en población general (índice aterogénico, SCORE), con las limitaciones que de ello se puedan derivar. Igualmente, no disponemos de criterios diagnósticos de SM para pacientes con cirrosis descompensada, lo que hace que alguno de los parámetros habituales pueda introducir un sesgo en el estudio. Un ejemplo muy claro lo encontramos en la estimación del perímetro abdominal, considerado como indicativo de obesidad central y marcador de riesgo CV, ya que puede resultar un sesgo de clasificación en el paciente cirrótico por la presencia de ascitis. Esta limitación se trató de soslayar obviando realizar las mediciones en caso de detectar ascitis clínica.

Pero nuestro estudio también presenta algunas fortalezas. La principal es que se trata de un estudio prospectivo, a diferencia de la mayoría de las series publicadas que han sido observaciones retrospectivas. Por último, la recogida de los datos se ha realizado de forma protocolizada, siguiendo un esquema bien definido y por dos investigadores, lo que asegura el rigor en las valoraciones y recogidas de datos. La homogeneidad de la población de estudio y en el protocolo inmunosupresor, son otras de las fortalezas del presente estudio.

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de síndrome metabólico ha sido del 30% en el periodo pretrasplante.
2. El aumento del perímetro abdominal y las bajas cifras de colesterol HDL son los principales determinantes de síndrome metabólico antes del trasplante.
3. Tras el trasplante, el 50% de los pacientes desarrollan síndrome metabólico, siendo la diabetes el principal componente de este.
4. El desarrollo de SM es precoz en el postrasplante con cifras de prevalencia máxima al 6º mes tras la cirugía.
5. El índice aterogénico y el SCORE de riesgo cardiovascular aumentan de forma marginal tras el trasplante hepático.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

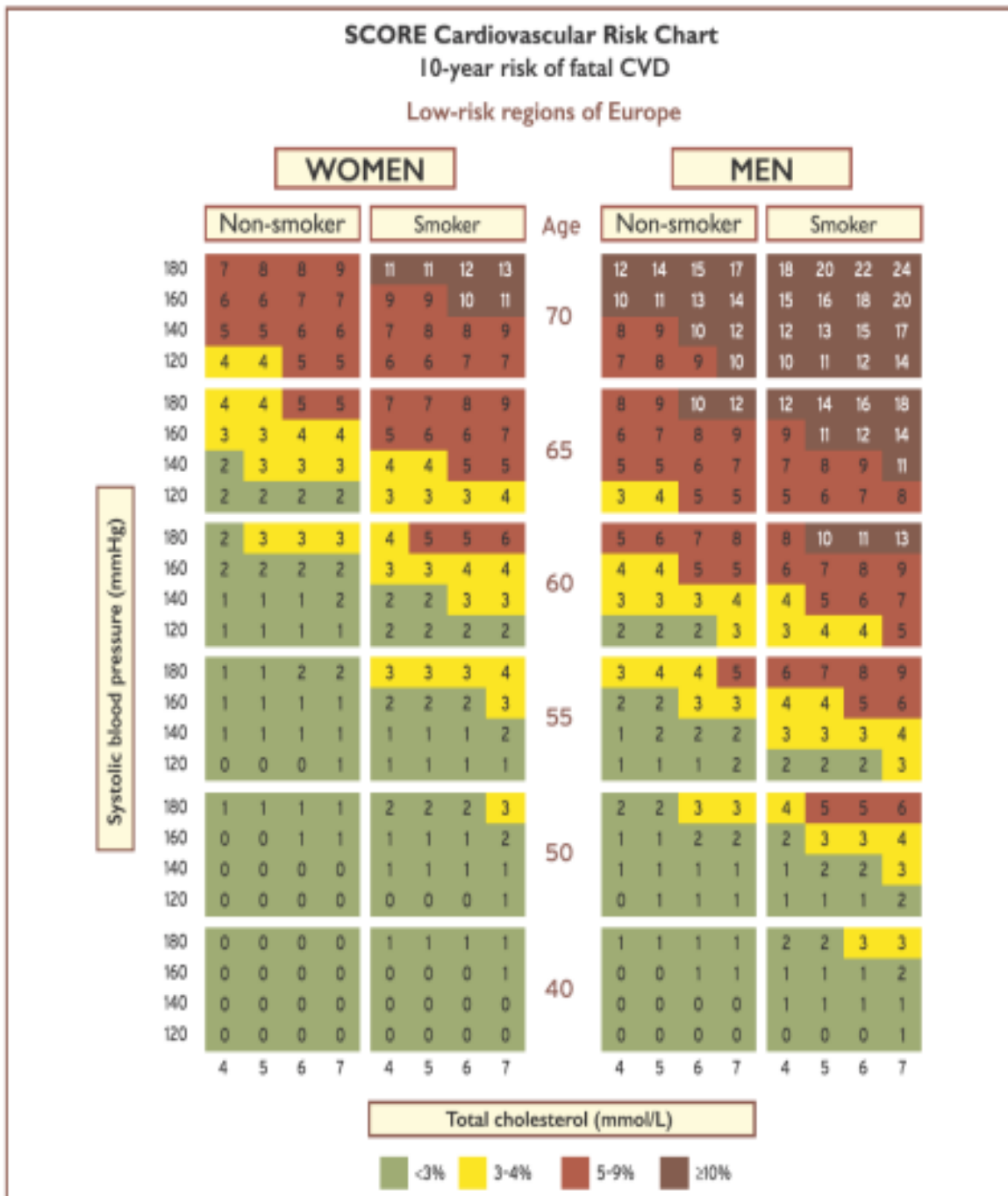
1. Herrero J. I., Pardo F., Quiroga J., Rotellar F.. Trasplante hepático. Anales Sis San Navarra. 2006 Ago;29(Suppl 2):93-104.
2. Meirelles Júnior Roberto Ferreira, Salvalaggio Paolo, Rezende Marcelo Bruno de, Evangelista Andréia Silva, Guardia Bianca Della, Matielo, Celso Eduardo Lourenço et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. Einstein (São Paulo). 2015 Mar;13(1):149-152.
3. Trasplante de hígado. Disponible en: <http://www.ont.es/>
4. Valentín Cuervas-Mons. Complicaciones a largo plazo del paciente con trasplante hepático. GH Continuada. 2002;1(4):176-80.
5. Santos Óscar, Marín Juan, Muñoz Octavio, Mena Álvaro, Guzmán Carlos, Hoyos Sergio et al. State of the art liver transplantation in adults. Rev Col Gastroenterol. 2012 Mar;27(1):21-31.
6. Rafael-Valdivia L, Rimola A. Control del postrasplantado de hígado a largo plazo. Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2a ed. Madrid: AEG; 2012. p.1005-1016.
7. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria del año 2016. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Forms/AllItems.aspx>
8. Escalante Cobo José Luis, Río Gallegos Francisco del. Preservación de órganos. Med. Intensiva . 2009 Sep;33(6):282-292.
9. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria del año 2018. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Forms/AllItems.aspx>
10. Protocolo Nacional de Donación y Trasplante Hepático en Donación en Asistolia Controlada. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/Forms/AllItems.aspx>
11. Burgos L, Hernández F, Leal N, Barrena S, Encinas J.L, Gámez M et al. Trasplante hepático de donante vivo. Cir Pediatr. 2009;22(3):119-121.
12. Charco R, Gander R, Gantxegi A. Trasplante hepático split (hígado partido) para dos receptores. GH Continuada. 2009;8(5):232-236.
13. Figueras J, Parés D, Torras J, Fabregat J, Rafecas A, Ramos E et al. Trasplante hepático dominó o secuencial: descripción de los tres primeros pacientes en España. Medicina Clínica. 2001;116(10):377-379.

14. Baliellas C, Lladó L, Fabregat J. Trasplante hepático secuencial y polineuropatía amiloidótica familiar. *GH Continuada*. 2011;10(3):136-139.
15. Fallas J, Molina F. Criterios de Inclusión y Exclusión de pacientes para Trasplante Hepático. *HSJD*. 2019;9(2):15-21.
16. Bernal V, Bosch J. Cirrosis hepática. *Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica*. 2a ed. Madrid: AEG; 2012. p. 867-892.
17. Calleja JL, Macías J, Forns X, García F, Berenguer M, Farcía Deltoro M et al. Guidelines on treatment of hepatitis C virus infection. Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov;41(9):597-608.
18. Watt K. Liver transplantation and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012;1(4):131-133.
19. D'Avola D, Cuervas-Mons V, Martí J, de Urbina JO, Lladó L, Jiménez C et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality After Liver Transplantation: The Protective Role of Mycophenolate Mofetil. 2017 Apr;23(4):498-509.
20. De Luca L, Kalafateli M, Bianchi S, Alasaker N, Buzzetti E, Rodríguez-Perálvarez M et al. Cardiovascular morbidity and mortality is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors. *Liver Int*. 2019 Aug;39(8):1557-1565.
21. Gómez R, Loinaz C, González-Pinto I, García I, Moreno E. Rechazo Agudo, Hiperagudo y Crónico en el Trasplante Hepático. *El Trasplante Hepático en el Comienzo del Milenio*. 1a ed. Sao Paulo: Editora Atheneu; 2016. p.677-688.
22. Lizarzaburu JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac med*. 2013 Oct; 74(4): 315-320.
23. Bello B, Sánchez G, Ferreira AC, Báez EG, Fernández J, Achiong F. Síndrome metabólico: un problema de salud con múltiples definiciones. *Rev. Med. Electrón*. 2012 Abr; 34(2):199-213.
24. Arellano-Contreras D. Criterios Diagnósticos para el Síndrome Metabólico. *Rev Med MD*. 2009;1(1).
25. Pérez A, Hernández E, Alfonso OA, González T, Samada M, Hernández JC et al. Manifestaciones cardiovasculares de la cirrosis hepática según su etiología. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 2019;25(3).
26. Herrero JI. Tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(Espec Congr 1):66-71.

27. Kallwitz E. Metabolic syndrome after liver transplantation: Preventable illness or common consequence?. *World J of Gastroenterol*. 2012 Jul;18(28):3627-3634.
28. Durango MI. Evaluación del impacto de una intervención educativa en la aparición de complicaciones tardías en el paciente con trasplante hepático. *Reduca*. 2011;3(2):375-409.
29. Fussner L, Heimbach J, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Leise M et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transplantation*. 2015;21(7):889-896.
30. Casafont F, Fábrega E. Complicaciones precoces del trasplante hepático. *GH Continuada*. 2002;1(4):170-175.
31. Bilbao I, Margarit C. La inmunosupresión en el trasplante hepático. *El Trasplante Hepático en el Comienzo del Milenio*. 1a ed. Sao Paulo: Editoria Atheneu; 2006. p. 595-604.
32. Sádaba B.. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. *Anales Sis San Navarra*. 2006 Ago;29(Suppl 2):207-218.
33. Madhwal S, Atreja A, Albeldawdi M, Lopez R, Post A, Costa M. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? a meta-analysis of observational studies. *Liver Transplantation*. 2012;18(10):1140-1146.
34. Fatourou EM, Tsochatzis EA. Management of metabolic syndrome and cardiovascular risk after liver transplantation. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;4(9):731-741.
35. Chang AL, Cortez AR, Bondoc A, Schauer DP, Fitch A, Shah SA et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: A preoperative and postoperative concern. *Surgery*, 2016 Oct;160(4):1111-1117.
36. Galas M, Glówczyńska R, Lewandowski Z, Cacko A, Raszeja-Wyszomirska J, Milkiewicz P et al. Etiology of Liver Disease and Cardiovascular Abnormalities in Patients on a Liver Transplantation Waiting List. *Ann Transplant*. 2019 Mar 22;24:162-167.
37. Alves BC, Bruch-Bertani JP, Galinatti CBM, Garbin CC, Álvares-da-Silva MR, Dall'Alba V. Obesity, dynapenia and high cardiovascular risk co-exist in post-liver transplant setting: results of a cross-sectional study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019 Apr;43(2):140-147.
38. Bianchi G, Marchenisi G, Marzocchi R, Pinne AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl*. 2008 Nov;14(11):1648-1654.

39. Thoenfer LB, Rostved AA, Pommergaard HC, Rasmussen A. Risk factors for metabolic syndrome after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. 2018 Jan;32(1):69-77.
40. Stegall MD, Everson G, Schroter G, Bilir B, Karrer F, Kam I. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. Transplantation. 1995 Nov;60(9):1057-1060.
41. 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 Transp. 2007 Aug;13(8):1109-1114.
42. Ahn HY, Cho YM, Yi NJ, Suh KS, Lee KU, Park KS et al. Predictive Factors Associated with the Reversibility of Post-transplantation Diabetes Mellitus Following Liver Transplantation. J Korean Med Sci. 2009 Aug;24(4):567-570.
43. Figueras J, Prieto M, Bernardos A, Rimola A, Suárez F, de Urbina JO et al. Daclizumab induction and maintenance steroid-free immunosuppression with mycophenolate mofetil and tacrolimus to prevent acute rejection of hepatic allografts. Traspl Int. 2006 Aug;19(8):681-648.
44. Linhares LMC, Oliveira CP, Alvares-da-Silva MR, Stefano JT, Barbeiro HV, Barbeiro DF et al. Evolution of Biomarkers of Atherogenic Risk in Liver Transplantation Recipients. Transplant Proc, 2018 dec;50(10):3650-3655.
45. Vanwagner LB, Bhave M, Te HS, Feinglass J, Alvarez L, Rinella ME. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. Hepatology 2012;56:1741-175.

8. ANEXOS



Anexo 1: SCORE