



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**SÍNDROME METABÓLICO POSTRASPLANTE
HEPÁTICO EN CASTILLA Y LEÓN**

**Presentada por FÉLIX GARCÍA PAJARES para optar al grado de
Doctor por la Universidad de Valladolid**

Dirigida por:

Agustín Caro-Patón Gómez

Manuel González Sagrado

Enrique González Sarmiento

Valladolid, Septiembre de 2015

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

AGRADECIMIENTOS	11
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Concepto de síndrome metabólico (SM)	18
1.2. Síndrome metabólico postrasplante hepático	21
1.2.1. Factores de riesgo pretrasplante	23
1.2.2. Factores de riesgo postrasplante	24
1.2.3. Prevención del SM postrasplante (SMPT)	25
1.3. Componentes del SMPT:	27
1.3.1. Obesidad	27
1.3.2. Diabetes Mellitus	31
1.3.3. Dislipemia	35
1.3.4. Hipertensión arterial	37
1.4. Consecuencias del SMPT:	38
1.4.1. Enfermedad Cardiovascular	38
1.4.2. Disfunción renal	40
1.4.3. EHGNA en el injerto	40
1.5. Otros factores que influyen en el SMPT:	45
1.5.1. Genética en la EHGNA	45
1.5.2. La recidiva del virus de la Hepatitis C postrasplante	48
1.5.3. Importancia de la inmunosupresión postrasplante	49

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	51
3. MATERIAL Y MÉTODOS	55
3.1. Diseño del estudio	57
3.2. Población	57
3.2.1. Población diana y población de estudio	57
3.2.2. Criterios de inclusión	57
3.2.3. Criterios de exclusión	58
3.3. Protocolo del estudio	58
3.4. Variables utilizadas	59
3.4.1. Edad y sexo	60
3.4.2. Variables antropométricas	60
3.4.3. Tensión Arterial	61
3.4.4. Parámetros de laboratorio	62
3.4.5. Criterios utilizados	63
3.5. Análisis estadístico	63
3.5.1. Recogida y tratamiento de datos	64
3.5.2. Análisis estadístico	64
3.5.3. Estadística descriptiva	64
3.5.4. Estadística inferencial	64
3.6. Aspectos éticos	65
3.7. Búsqueda bibliográfica	66

4. RESULTADOS	67
4.1. Estadística descriptiva	69
4.1.1. Por trasplantes realizados	69
4.1.1.1. Variables epidemiológicas: edad y sexo	69
4.1.1.2. Variables clínicas	69
4.1.1.2.1. Etiología	69
4.1.1.2.2. Indicación de trasplante	71
4.1.1.2.3. MELD	72
4.1.1.2.4. Hábito tabáquico	72
4.1.2. Por SM	73
4.1.2.1. Basal (pretrasplante)	73
4.1.2.1.1. Introducción	73
4.1.2.1.2. Parámetros antropométricos	74
4.1.2.1.2.1. Peso y talla	74
4.1.2.1.2.2. IMC	74
4.1.2.1.2.3. Tensión arterial	75
4.1.2.1.3. Parámetros analíticos	76
4.1.2.1.3.1. Glucemia	76
4.1.2.1.3.2. Triglicéridos	76
4.1.2.1.3.3. HDL-colesterol	77
4.1.2.1.4. SM	77
4.1.2.2. Un año postrasplante	78
4.1.2.2.1. Introducción	78
4.1.2.2.2. Parámetros antropométricos	79
4.1.2.2.2.1. Peso y talla	79
4.1.2.2.2.2. IMC	79
4.1.2.2.2.3. Tensión arterial	80
4.1.2.2.3. Parámetros analíticos	81
4.1.2.2.3.1. Glucemia	81
4.1.2.2.3.2. Triglicéridos	82
4.1.2.2.3.3. HDL-colesterol	83

4.1.2.2.4. SM	83
4.1.2.2.5. Inmunosupresión	83
4.1.2.3. Cinco años postrasplante	84
4.1.2.3.1. Introducción	84
4.1.2.3.2. Parámetros antropométricos	85
4.1.2.3.2.1. Peso y talla	85
4.1.2.3.2.2. IMC	85
4.1.2.3.2.3. Tensión arterial	86
4.1.2.3.3. Parámetros analíticos	87
4.1.2.3.3.1. Glucemia	87
4.1.2.3.3.2. Triglicéridos	88
4.1.2.3.3.3. HDL-colesterol	89
4.1.2.3.4. SM	89
4.1.2.3.5. Inmunosupresión	90
4.1.2.4. Diez años postrasplante	90
4.1.2.4.1. Introducción	90
4.1.2.4.2. Parámetros antropométricos	91
4.1.2.4.2.1. Peso y talla	91
4.1.2.4.2.2. IMC	91
4.1.2.4.2.3. Tensión arterial	92
4.1.2.4.3. Parámetros analíticos	93
4.1.2.4.3.1. Glucemia	93
4.1.2.4.3.2. Triglicéridos	94
4.1.2.4.3.3. HDL-colesterol	95
4.1.2.4.4. SM	95
4.1.2.4.5. Inmunosupresión	96
4.2. Estadística inferencial	97
4.2.1. Por edad	97
4.2.1.1. Por trasplantes realizados	97
4.2.1.2. Basal (pretrasplante)	99
4.2.1.3. Al año postrasplante	103
4.2.1.4. Al quinto año postrasplante	107
4.2.1.5. Al décimo año postrasplante	111

4.2.2. Por sexo	115
4.2.2.1. Por trasplantes realizados	115
4.2.2.2. Basal (pretrasplante)	116
4.2.2.3. Al año postrasplante	120
4.2.2.4. Al quinto año postrasplante	124
4.2.2.5. Al décimo año postrasplante	128
4.2.3. Por etiología	132
4.2.3.1. Por trasplantes realizados	132
4.2.3.2. Basal (pretrasplante)	134
4.2.3.3. Al año postrasplante	137
4.2.3.4. Al quinto año postrasplante	140
4.2.3.5. Al décimo año postrasplante	143
4.2.4. Por SM	146
4.2.4.1. Por trasplantes realizados	146
4.2.4.2. Basal (pretrasplante)	148
4.2.4.3. Al año postrasplante	151
4.2.4.4. Al quinto año postrasplante	155
4.2.4.5. Al décimo año postrasplante	159
4.2.5. Por mortalidad	162
4.2.5.1. Por trasplantes realizados	162
4.2.5.2. Basal (pretrasplante)	163
4.2.5.3. Al año postrasplante	165
4.2.5.4. Al quinto año postrasplante	167
4.2.5.5. Al décimo año postrasplante	169
4.3. Evolución del SM	172

4.4. Análisis de la supervivencia	174
4.4.1. Descriptivo	174
4.3.1.1. Supervivencia global	174
4.3.1.2. Causas de mortalidad	175
4.4.2. Curvas de supervivencia	176
4.4.2.1. Global	176
4.4.2.2. Por periodos de tiempo	176
4.4.2.3. Por edad	178
4.4.2.4. Por sexo	179
4.4.2.5. Por etiología	180
4.4.2.6. Por indicación	182
4.4.2.7. Por SM	183
4.4.2.7.1. Por SM basal	183
4.4.2.7.2. Por SM al año postrasplante	184
4.4.2.7.3. Por SM a los 5 años postrasplante	185
4.5. Regresión logística	186
5. DISCUSIÓN	187
5.1. Análisis evolutivo	189
5.1.1. Datos generales	189
5.1.2. SM basal (pretrasplante)	193
5.1.3. SM al año postrasplante	196
5.1.4. SM al quinto año postrasplante	199
5.1.5. SM al décimo año postrasplante	202
5.2. Análisis por supervivencia	204

6. CONCLUSIONES	211
7. INDICE DE ABREVIATURAS	215
8. BIBLIOGRAFÍA	223

AGRADECIMIENTOS

Una vez finalizada mi tesis doctoral, me enfrento al capítulo para mí más complicado de todos, que no es otro que el de los agradecimientos. Trataré de resumir en unas líneas mi gratitud hacia las personas que me han ayudado, sin las cuales hubiese sido imposible afrontar con éxito la elaboración de este proyecto.

GRACIAS al Dr. Agustín Caro-Patón Gómez, por haberme dado la oportunidad de realizar esta tesis, por sus enseñanzas y consejos desde hace tantos años, por todo el tiempo que me ha dedicado, por su esfuerzo, su cercanía, sus ánimos y por todo lo que ha sido y es para mí, como médico y como persona.

GRACIAS al Dr. Manuel González Sagrado por su paciencia infinita y su disponibilidad con el análisis estadístico, sus consejos y orientación diaria.

GRACIAS al Dr. Enrique González Sarmiento, por su colaboración y apoyo en este proyecto.

GRACIAS a mis compañeros del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Río Hortega, por sus ánimos y su colaboración diaria desde que nos conocemos, pero sobre todo en estos últimos meses de intenso trabajo académico. No puedo evitar personalizar mi agradecimiento en Irene y Ramón, por todas las tardes de ayuda que me prestaron de su tiempo libre.

GRACIAS de corazón a mis compañeras de la Unidad de Hepatología, Carolina y Gloria, por todos estos años de trabajo en equipo, pero sobre todo por vuestra amistad y complicidad.

GRACIAS a mi madre y mis hermanos, porque para mí sois la mejor familia del mundo.

Por último, mi especial gratitud a Elena, mi esposa y amiga, por su apoyo y comprensión para soportar el abandono al que la he sometido durante el tiempo que he dedicado a éste trabajo. También por los mismos motivos a mis hijos; espero de todo corazón que cuando sean mayores lleguen a entender el motivo por el que durante tantas horas no he podido dedicarle la atención que se merecen, y para que algún día en el futuro puedan sentirse orgullosos de lo que he hecho.

A mis padres,

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) se ha convertido en un procedimiento terapéutico muy eficaz en el tratamiento de las enfermedades hepáticas terminales y en el fallo hepático fulminante. Se consiguen además tasas de supervivencia muy elevadas y altos niveles de calidad de vida postrasplante.

Todo ello es el resultado de la mejoría en las últimas décadas de la técnica quirúrgica, de las soluciones de preservación de órganos y del manejo de las complicaciones postoperatorias, de modo que se ha conseguido aumentar la supervivencia al final del primer año post-TH, desde el 30% en los años 70, hasta más del 90% en los últimos años.

La supervivencia a largo plazo del trasplante hepático en nuestro país está en el 85% al año, 72% a los 5 años y casi el 50% a los diez años del trasplante.

Además, las progresivas mejoras en la eficacia y tolerabilidad de la inmunosupresión han provocado que el rechazo sea una causa menor de pérdida del injerto. De hecho, la mortalidad a largo plazo post-TH por problemas hepáticos constituye una minoría, aumentando la importancia de las causas no hepáticas.

Las causas de mortalidad a lo largo del postrasplante son muy diferentes. Ello se debe a que la morbimortalidad en el postoperatorio inmediato se asocia sobre todo a problemas técnicos e infecciosos, mientras que son los efectos secundarios a largo plazo de la inmunosupresión los que condicionan la morbimortalidad tardía.

Aunque sin la inmunosupresión es imposible conseguir supervivencias aceptables postrasplante, el uso continuo de inmunosupresores conlleva consecuencias inevitables: un aumento del riesgo de infecciones bacterianas, virales y fúngicas, complicaciones asociadas a la toxicidad de los inmunosupresores, como la hipertensión, la diabetes mellitus (DM), la dislipemia, la obesidad, la disfunción renal, hiperuricemia,...; y favorecen la aparición de tumores de novo debido a la inmunosupresión permanente del paciente. Dichas complicaciones asociadas a la inmunosupresión a largo plazo se asocian a un deterioro crónico del paciente que finalmente conduce a aumentar la tasa de morbilidad (afectando a la calidad de vida) y mortalidad. La enfermedad cardiovascular y la insuficiencia renal son las principales causas no hepáticas de morbilidad y mortalidad tardía post-TH. Los datos más sólidos con respecto a las causas de mortalidad post-TH a medio y largo plazo fueron

publicados en un estudio prospectivo multicéntrico por el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales de Estados Unidos (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK). Las causas de muerte más allá del primer año postoperatorio fueron hepática 24%, neoplasias 22%, cardiovascular 11%, infecciones 9% e insuficiencia renal 6%. Ver figura 1 (1).

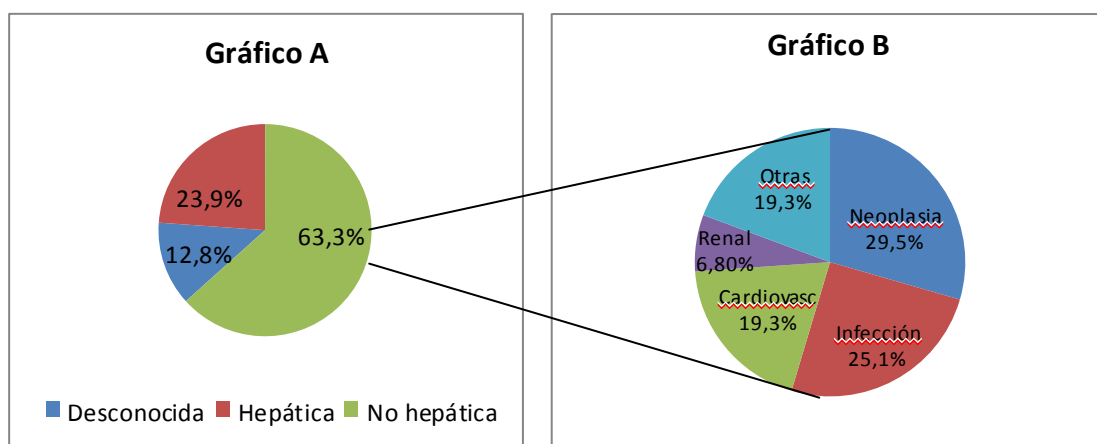


Figura 1. Causas globales de muerte en 327 pacientes (Gráfico A). Causas de muertes no hepáticas (n=207) en el gráfico B. Modificado de Watt KD. Am J Transplant 2010 (1).

En los trasplantados hepáticos, al igual que en la población general, el síndrome metabólico es una importante causa de morbilidad. Se define el Síndrome metabólico (SM) como la presencia de obesidad, la hipertensión arterial (HTA), la hiperglucemia y la dislipemia, según lo definido por los criterios del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) (2).

El SM, aunque es posible entre los receptores de un trasplante hepático, sobre todo es muy frecuente después del trasplante. Los componentes del síndrome metabólico son a menudo exacerbados en el período postrasplante por factores específicos tales como inmunosupresión y son importantes predictores de mortalidad y morbilidad. Muchos aspectos del síndrome metabólico son modificables. El reconocimiento precoz, prevención y tratamiento de la hipertensión arterial, obesidad, dislipemia y diabetes pueden mejorar la supervivencia postrasplante a largo plazo.

Por otra parte, la actual “epidemia” de obesidad y síndrome metabólico afecta a casi todos los aspectos del trasplante hepático (TH), incluyendo el tipo y la incidencia de complicaciones postoperatorias.

Aunque la frecuencia de enfermedad hepática terminal en pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA) no es bien conocida, la frecuencia del HGNA como indicación de trasplante hepático (por cirrosis descompensada y/o hepatocarcinoma) se ha incrementado cada año desde 2001 y actualmente es la cuarta más común (3). De hecho, es la única indicación cuya frecuencia sigue creciendo año tras año (figura 2). Por el contrario, la frecuencia del Virus de la Hepatitis C (VHC) como indicación de trasplante hepático alcanzó en 2002 el 28% en Estados Unidos y ha disminuido cada año desde entonces (<http://www.ustransplant.org/>). Se ha estimado que el HGNA será la indicación más frecuente de trasplante hepático en los próximos 10 a 20 años (4) (figura 3).

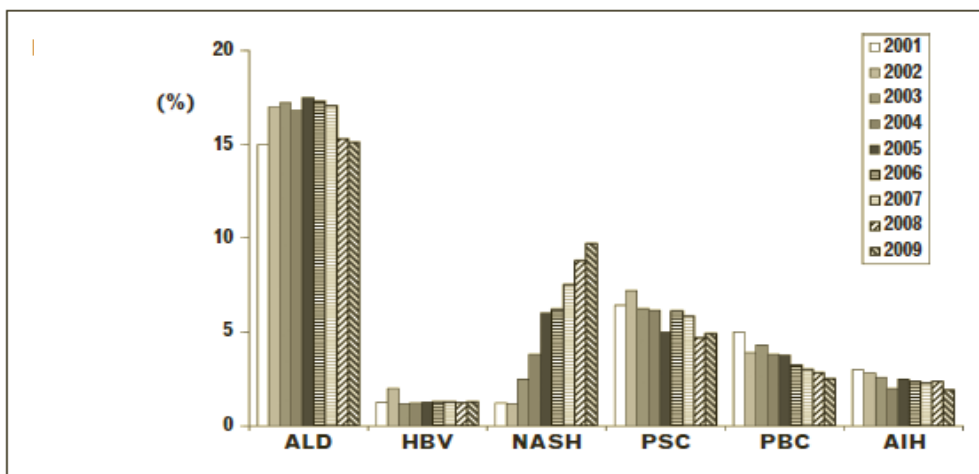


Figura 2. Frecuencia de las indicaciones de TH en USA en la última década. ALD: cirrosis alcohólica. HBV: cirrosis por hepatitis B. NASH: HGNA. PSC: colangitis esclerosante primaria. PBC: cirrosis biliar primaria. AIH: hepatitis autoinmune. Fuente: Charlton M. Opin Organ Transplant 2013 (4)

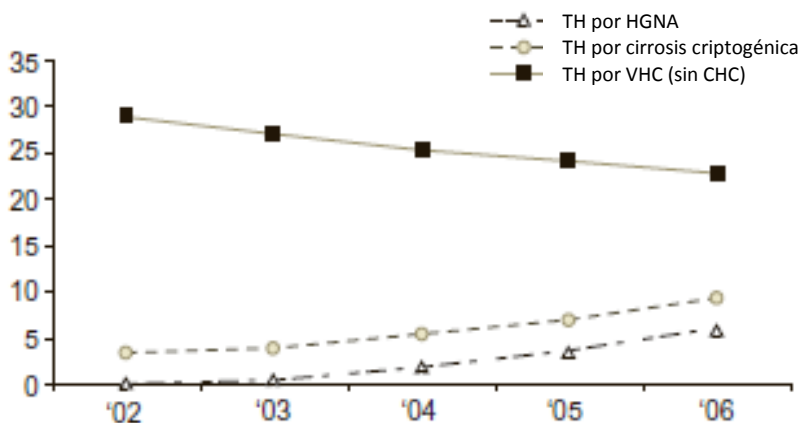


Figura 3. Cambios con el tiempo en la frecuencia de hepatitis C (HCV) e HGNA como indicación de TH en USA. El HGNA está previsto que sea la indicación más frecuente antes de 2020. TH: trasplante hepático. CHC: hepatocarcinoma. Fuente: Angulo M. Liver Transpl 2006 (3)

1.1. EL SÍNDROME METABOLICO: CONCEPTO

Aunque desde 1921 existen observaciones sobre la asociación de alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular aumentado (5), el Síndrome Metabólico (SM) fue descrito por primera vez (como síndrome X) por Reaven en 1988 (6) y su primera definición formal fue planteada en 1998 por un grupo de trabajo sobre la diabetes (7). El SM constituye un espectro clínico de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus, con una base de susceptibilidad genética, relacionados, al menos en parte, con la resistencia a la insulina como proceso fisiopatológico subyacente común.

Sus principales constituyentes (todos ellos necesarios para la definición formal del síndrome) son la hipertensión arterial, la dislipemia (aumento de triglicéridos y bajos niveles de colesterol-HDL), la obesidad (sobre todo la de localización central) y las alteraciones del metabolismo de la glucosa (resistencia a la insulina, diabetes mellitus). Además de los mencionados, pueden asociarse los siguientes: acantosis nigricans, lipodistrofia, esteatohepatitis no alcohólica, hiperuricemia, síndrome de ovario poliquístico y síndrome de apnea del sueño, además del aumento de diferentes parámetros de laboratorio como apolipoproteínas B y C-III, ácido úrico, fibrinógeno, PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1), viscosidad sanguínea, dimetilarginina asimétrica, homocisteína, leucocitos, ferritina, citoquinas proinflamatorias, proteína C reactiva (PCR) y microalbuminuria (8).

La fisiopatología del SM es controvertida, dado que ni siquiera el papel central de la resistencia a la insulina consecutiva a la obesidad abdominal es aceptado por todos los autores. En la Figura 4 se recoge de manera esquemática un posible modelo explicativo de los fenómenos desencadenados por el aumento de la grasa visceral, tejido capaz de liberar una gran cantidad de ácidos grasos libres a la circulación, por ser metabólicamente más activa que la grasa subcutánea. En este esquema cabe destacar la función del adipocito, responsable de un estado proinflamatorio y protrombótico, así como de la disminución de adiponectina (circunstancia ésta que podría facilitar tanto la resistencia a la insulina como la formación de la placa de ateroma) (9).

Además, en la patogenia del SM se han implicado la activación inmunitaria o el estrés crónicos, alteraciones hormonales (glucocorticoides, adipocitoquinas), bajo peso al nacer, programación fetal (fenotipo ahorrador), bajos niveles de vitamina D y

aumento de la hormona paratiroidea (PTH), privación del sueño, exposición prolongada a luz artificial intensa durante las horas nocturnas, etc.

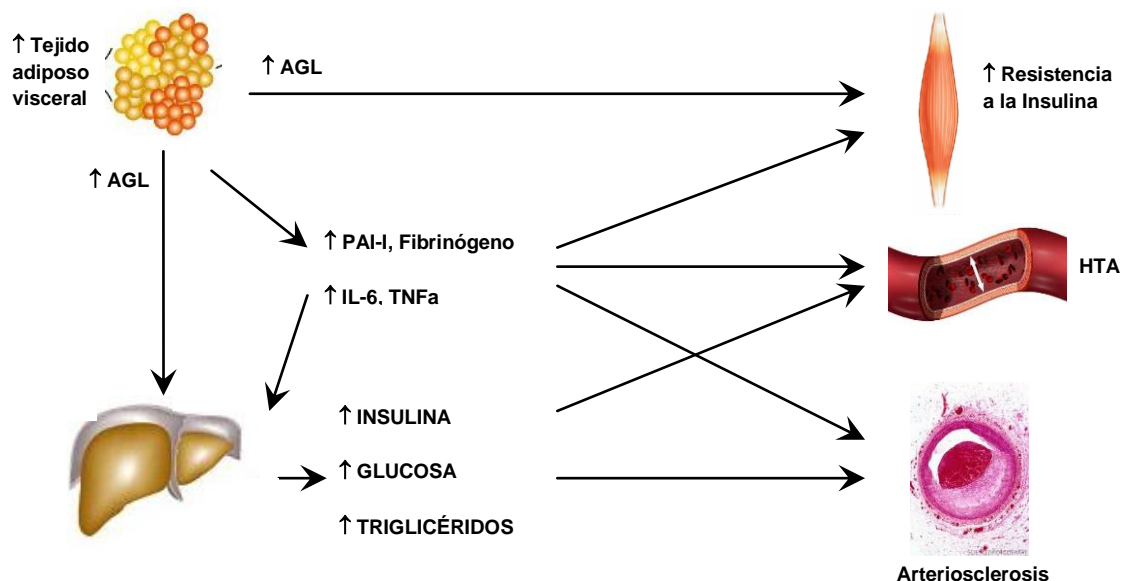


Figura 4. AGL, ácidos grasos libres; APOLP B, apolipoproteína B; HTA, hipertensión arterial; IL-6, interleuquina 6; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno-1; TNFα, factor de necrosis tumoral alfa (9).

En la actualidad, existen seis definiciones de SM, propuestas por diferentes organizaciones, aunque en realidad se fundamentan en dos: la definición de la OMS, de la que deriva la del *European Group for study of Insulin Resistance* (EGIR); y la del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III* (NCEP-ATP-III), que dio lugar a las de la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), la *Internacional Diabetes Federation* (IDF) y la *American Heart Association-National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA-NHLBI). Recientemente (2009), se ha desarrollado un documento de armonización entre distintas sociedades, consensuándose la definición (2). Sin embargo, esta definición ha introducido una nueva complejidad al dejar los valores de referencia para el perímetro de la cintura según especificaciones para distintas poblaciones y países.

Como ya se ha comentado, el Síndrome metabólico (SM) se define por la presencia de obesidad, hipertensión arterial (HTA), hiperglucemia y dislipemia, según lo definido por los criterios del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) (10,11). Son necesarios 3 de los 5 componentes para su diagnóstico, referidos en la tabla 1:

Tabla 1. Criterios de diagnóstico clínico de Síndrome Metabólico		
Medida	Punto de corte	Alternativa
Obesidad	PC en H \geq 94 cm	IMC \geq 30
	PC en M \geq 80 cm	
Triglicéridos	\geq 150 mg/dl	Tratamiento farmacológico
HDL-colesterol	H < 40 mg/dl	Tratamiento farmacológico
	M < 50 mg/dl	
Tensión arterial	\geq 130/85 mmHg	Tratamiento antihipertensivo
Glucemia en ayunas	\geq 100 mg/dl	Tratamiento hipoglucemiante

Tabla 1. Criterios de diagnóstico clínico del Síndrome Metabólico. PC: perímetro de cintura. H: hombres. M: mujeres. IMC: índice de masa corporal

La obesidad se define por el índice de masa corporal (IMC \geq 30 kg/m²). Aunque el perímetro de cintura es superior (en comparación con el IMC) en la predicción del riesgo cardiovascular en la población general, parece que no muestra ventajas para el diagnóstico del síndrome metabólico con respecto al IMC (12). Además, en nuestro trabajo (al igual que han publicado otros autores) el perímetro de cintura no se utilizó como variable para el análisis de la obesidad, debido a su escasa disponibilidad para el análisis retrospectivo y a las variaciones por la presencia de ascitis (13). De hecho, el IMC basal se consideró el que presentaba el paciente antes de las descompensaciones hepáticas, con el objeto de reducir el sesgo por ascitis al inicio del estudio.

La prevalencia del SM en países occidentales es del 34%, con un aumento dependiente de la edad, presentándolo más del 40% de las personas mayores de 60 años con un aumento lineal de la prevalencia según aumenta el índice de masa corporal (IMC) (14). La estrecha relación de SM con la sobrealimentación y la obesidad está demostrada por la casi ausencia de SM en los pacientes con IMC < 25 kg/m².

Se ha observado alguna variación en la prevalencia del SM en relación con el grupo étnico, con prevalencias más altas entre las poblaciones indígenas, hispanos y afroamericanos, especialmente las mujeres (15). Aunque la presencia de cualquiera de las cuatro características cardinales del síndrome metabólico en un individuo es un

factor de riesgo de morbilidad cardiaca, la presencia de tres o más se asocia con riesgo hasta 50% mayor de eventos coronarios mayores (15-17). Lakka et al demostraron un riesgo relativo 4.26 veces mayor de mortalidad debido a enfermedades coronarias y un riesgo relativo 1.77 para todas las causas de mortalidad en hombres con síndrome metabólico (18).

La prevalencia del SM en pacientes con cirrosis no está bien establecida y puede variar con la etiología de la enfermedad hepática, con una prevalencia mayor entre los pacientes con cirrosis criptogénica (29% de prevalencia de SM en 134 pacientes con cirrosis criptogénica en comparación con el 6% en 81 pacientes cirróticos de otras etiologías) (19). La frecuencia de SM en pacientes con cirrosis es baja debido a las bajas resistencias vasculares periféricas típicas de la hipertensión portal y los bajos niveles de lípidos. A pesar de esto, un estudio de casos y controles se observó que 24-47% de los pacientes con cirrosis eran obesos y 20-47% tenían diabetes, con cierta variabilidad dependiendo de la etiología de la enfermedad subyacente (20). Todo ello supone que un número importante de cirrosis criptogénicas sean secundarias a una enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA).

1.2. SINDROME METABOLICO POSTRASPLANTE HEPATICO (SMPT)

La prevalencia del síndrome metabólico antes del TH está entorno al 5,4% (con cifras de HTA pre-TH del 9-19%, DM del 10-22%, dislipemia del 3-43% y obesidad entre 11-38%). Sin embargo, el SM después del TH ha sido descrito en el 44-58% de los pacientes seguidos más de 6 meses (21) (tabla 2).

La prevalencia absoluta de diabetes se eleva hasta 30-40% después del trasplante; sucediendo de manera similar con la HTA, con una prevalencia post-TH del 60-70% (22-24). Aunque es poco frecuente antes del trasplante, la dislipemia se observa en aproximadamente el 50-70% de los pacientes después del TH (23). El SMPT se asocia con un aumento de los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (24). La enfermedad cardiovascular es la causa de 19 a 42% de la mortalidad pos-TH no relacionada con el injerto hepático (22,128). La diabetes, la HTA y la insuficiencia renal confieren individualmente un aumento del riesgo 2 veces mayor de mortalidad después del trasplante y, más concretamente, para la muerte cardiovascular (22). Esta alta incidencia de SMPT se ha observado también en unidades de trasplante hepático pediátrico (25-27).

Factor de riesgo	Pretrasplante (%)	Postrasplante (%)
Diabetes	15	30-40
HTA	15	60-70
Dislipemia	10	50-70
Obesidad	10-30	20-40
Síndrome Metabólico	5	50

Tabla 2. Factores de riesgo pre y post- TH del SM. Modificado de Laish. Liver Transpl 2011 (30).

En un estudio preliminar que realizamos en nuestro centro sobre 148 pacientes trasplantados, solamente un 19.6% desarrollaron SMPT al año (28). Estos datos iniciales contrastan con la mayoría de los publicados (resumidos en la tabla 3 y que pertenecen a centros anglosajones fundamentalmente) y pudieran ser debidos a muchos factores, entre ellos la ingesta de una dieta variada pobre en grasas saturadas (la dieta mediterránea) y el escaso seguimiento (1 año).

Estudio	N	SM (%)	Hiper glucemia (%)	Aumento perímetro abdominal (%)	Dislipemia (%)	Complicaciones del SM
Bianchi Liver Transpl 2008	296	45	60	32	37 aumento TG 50 descenso HDL	No datos
Laryea Liver Transpl 2007	118	58	61 (Diabetes)	36 (IMC>30)	45 aumento TG 48 descenso HDL	Más ECV
Hanouneh Liver Transpl 2008	82	50	52 (Diabetes)	45 (IMC>28)	No datos	Más fibrosis en VHC
Kallwitz Hepatology 2011	172	65	68	53	42 aumento TG	Más ECV
Laish Liver Transpl 2011	252	52	40 (Diabetes)	31	47 aumento TG 49 aumento HDL	Más ECV

Tabla 3. Principales estudios sobre el síndrome metabólico (SM) después del trasplante (ECV: eventos cardiovasculares). Modificado de Kallwitz, World J Gastroenterol 2012 (152).

La prevalencia del SMPT puede estar infraestimada en algunos trabajos ya que la diabetes se sustituye por alteración de la glucemia basal en ayunas, la HTA por presión arterial elevada y el índice de masa corporal (IMC) se sustituye por el perímetro de cintura elevado. Dado el hecho de que el SMPT se asocia con un aumento de las complicaciones vasculares graves (23), parece razonable que este síndrome (aunque hay pocos datos prospectivos) pueda contribuir a la pérdida del injerto y la mortalidad tardía pos-TH.

1.2.1. FACTORES DE RIESGO PRETRASPLANTE DE SM

La población de pacientes trasplantados ha ido cambiando debido a las características de las indicaciones y de los receptores. La hepatitis C está descendiendo como indicación para el trasplante, mientras que el HGNA y la edad media de los candidatos a trasplante está en aumento. Con estos cambios, los factores de riesgo para el SMPT son cada vez más comunes en los candidatos a trasplante de hígado y son importantes predictores del desarrollo de SMPT. Aunque los estudios que evalúan los factores de riesgo para predecir el SMPT son relativamente pequeños, ciertos factores de riesgo se repiten en las diferentes series. Un resumen de los factores de riesgo es presentan en la Tabla 4.

Factores asociados con el Síndrome Metabólico postrasplante	
Factores pretrasplante	Factores postrasplante
Obesidad Cirrosis criptogénica Cirrosis alcohólica Cirrosis por VHC Diabetes Edad avanzada Triglicéridos HDL-colesterol	Cambios en el IMC

Tabla 4. Factores asociados con el Síndrome Metabólico postrasplante. Modificada de Kallwitz, *World J Gastroenterol* 2012 (152)

La obesidad antes del trasplante es un factor clave en la predicción del SMPT. Tanto el peso (23) como el IMC pre-TH (28-30) se han correlacionado con el SMPT.

Además, las personas que son obesas antes del trasplante a menudo son obesas después del trasplante (29). La tasa de obesidad en los pacientes en lista de espera varía según la indicación de trasplante. Las personas en espera de trasplante por cirrosis criptogénica, que con frecuencia es debida a HGNA, se vio que eran más obesos que los controles. Como ya se ha comentado, el HGNA se ha incrementado anualmente como una indicación de TH y se estima que se convierta en la indicación más común en los próximos 10-20 años (3,4). La proporción de pacientes obesos en lista de espera de trasplante presumiblemente aumentará al cambiar las indicaciones para el TH y aumentar la proporción de los pacientes con HGNA. Por otra parte, se ha visto que la cirrosis criptogénica es un factor de riesgo para el SMPT cuando se compara con otros factores, independientemente del IMC (17,18). Estos hallazgos empeoran en la población juvenil. Ai-Xuan et al observaron como a igual IMC, los pacientes adolescentes con obesidad mórbida ($IMC \geq 40$) tenían mayor actividad inflamatoria sistémica de citoquinas y más daño hepático que los adultos (31).

Se han identificado otros factores de riesgo para el SMPT. La DM pretrasplante se relaciona con el SMPT en múltiples series (28-30). De hecho, en un estudio los pacientes con diabetes pretrasplante tenían casi 6 veces más probabilidades de tener SMPT (30). La edad también se ha relacionado con el SMPT (23). Esto es particularmente importante dado que la población en los Estados Unidos y Europa está envejeciendo. En el año 2009 casi el 75% de los receptores de un TH estaban por encima de 50 años de edad, en comparación con 1993 cuando sólo el 42% tenían 50 años o más. Otros factores pretrasplante que se asociaron con el desarrollo de SMPT son la hipertrigliceridemia (30), bajos niveles de HDL (30) y la etiología VHC (además se ha visto una progresión más rápida de la recidiva del VHC en los pacientes trasplantados por esta etiología) (32) o la etiología enólica (23).

1.2.2. FACTORES DE RIESGO POST-TRASPLANTE DE SM

Como la obesidad antes del trasplante es un factor de riesgo para el SMPT, parece lógico que el aumento de peso después del trasplante podría predecir el síndrome metabólico. Sin embargo, los datos son variables. El aumento del IMC después del trasplante se asoció con el síndrome metabólico en una serie (29), pero no en otra (23). Es posible que la ascitis pretrasplante pueda dar lugar a la subestimación de la ganancia de peso post-trasplante. El aumento de peso después del trasplante es muy frecuente. En un estudio se observó que la proporción de

pacientes con sobrepeso y obesidad post-TH era del 57%, frente al 38% antes del trasplante (29). En una amplia serie de casi 600 trasplantados hepáticos, la mediana del aumento de peso al año y 3 años fue de 5,1 kg y 9,5 kg, respectivamente; además en la mayoría de los pacientes, la mayor ganancia de peso se produce en el primer año post-TH (33). Los datos de tres estudios demostraron que el 36,9% de los pacientes tenían un aumento del perímetro abdominal (29,30). Aunque las poblaciones no se corresponden, el número absoluto es similar a la tasa de 38.6% descrito en la población general de los Estados Unidos (19). En un estudio que compara las tasas de obesidad, la prevalencia no fue significativamente mayor en las personas después de un TH en comparación a la de la población general de Estados Unidos (34).

Sin embargo no existe una relación lineal entre el tiempo desde el trasplante y la aparición de SMPT (23,29,30), debido en parte a que algunas de sus causas inciden especialmente en primeros meses (máximas dosis de inmunosupresión y corticoides, ganancia ponderal, ...). Por todo ello, se cree que los factores del SMPT se desarrollan pronto después del TH. Por ello, además de la obesidad, se deben estudiar otros factores. La inmunosupresión es uno de ellos, aunque su contribución al desarrollo de SMPT es difícil de medir, ya que su uso es inevitable. Aunque la elección de inhibidor de la calcineurina (ICN) no se asoció con el desarrollo del síndrome metabólico (29), los inmunosupresores han demostrado aumentar el riesgo para varios componentes del SM. Con respecto al aumento de peso después del trasplante, una serie demostró más aumento de peso con la ciclosporina que con tacrolimus en el primer año (33). Sin embargo, el efecto no se observó a los 2 años. Otro trabajo encontró un mayor IMC en los pacientes tratados con ciclosporina respecto a los tratados con tacrolimus (34). La pérdida de peso se produjo en una mayoría de los pacientes TH después de cambiar de ciclosporina a tacrolimus (35). Aunque los corticoides se asocian a menudo con un aumento de peso, este efecto después del trasplante se observó en algunas (11,36), pero no en todas las series (33,34).

1.2.3. PREVENCIÓN DEL SM DESPUES DEL TRASPLANTE

Después del trasplante, los pacientes mejoran su capacidad funcional y pueden realizar actividades de manera independiente (37). El uso de un programa estructurado de ejercicio físico aumentó la capacidad de ejercicio y adecuación para los primeros seis meses después del trasplante, pero seguidos por una meseta (38). Múltiples estudios han demostrado que, aunque el rendimiento del ejercicio mejoró

después del trasplante, se mantuvo por debajo de los valores previstos para controles de edad similar (38,39). A pesar de la mejora en la aptitud y calidad de vida, muchos pacientes después del trasplante permanecen sedentarios [81,83]. Sólo una cuarta parte de ellos realizaban alguna actividad física después del trasplante, y se vio que los que eran físicamente activos tenían menos HTA y menor IMC (40).

Hay pocos datos respecto a los componentes nutricionales y la ingesta calórica después del trasplante. Se ha visto que hasta dos tercios de los pacientes ingerían más calorías de lo recomendado (41), pero se necesitan más datos para evaluar la contribución de la ingesta calórica al aumento de peso post-TH. Hay pocos datos en cuanto a cambios en los regímenes alimenticios y el ejercicio físico después de un TH. Un ensayo aleatorizado evaluó los efectos del ejercicio y asesoramiento dietético después del trasplante. Se observó una mejora en la aptitud y calidad de vida cardiorrespiratoria en el grupo de intervención, pero no se observaron cambios en la composición corporal o la fuerza muscular. Había una tendencia hacia la mejora de la composición corporal en el 37% de pacientes en el grupo de tratamiento (39). No existen datos sobre el impacto de un programa de ejercicios en el prevalencia del síndrome metabólico o componentes después del trasplante. La terapia sobre regímenes alimenticios y ejercicio físico post-TH representan un área con gran desarrollo de investigación. El objetivo debería ser evitar el aumento de peso inmediatamente después del trasplante en lugar de tratar el SM una vez establecido. En la figura 5 se resumen posibles actuaciones para prevenir el SMPT:

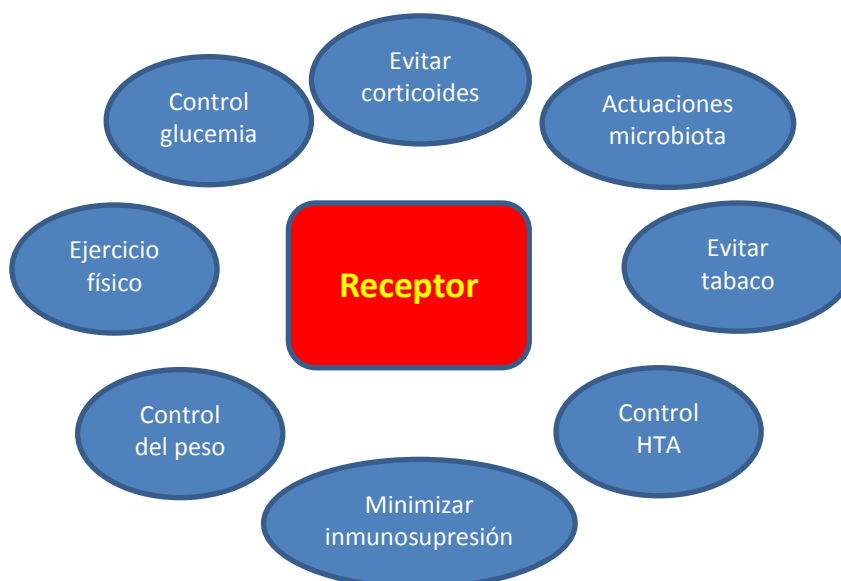


Figura 5. Posibles acciones para prevenir el SMPT. Fuente: Oliveira et al. Expert Reviews 2013 (153)

El impacto del SMPT se observa no sólo en los receptores, sino también entre los posibles donantes hepáticos. Hoy en día muchos de los donantes de órganos mueren a consecuencia del SM, incluyendo los accidentes cerebrovasculares y las enfermedades cardiovasculares, y estas enfermedades ateroscleróticas pueden afectar potencialmente el injerto hepático implantado. Por ello, el número de donantes se puede ver claramente reducido por la obesidad y la esteatosis hepática del mismo.

1.3. LOS COMPONENTES DEL SMPT:

1.3.1. OBESIDAD:

Antes de centrarnos en los componentes del SMPT recordar que, en cuanto a la población general, las previsiones que realizó la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2005 indican que la cifra de aproximadamente 1.600 millones de personas con sobrepeso y 400 millones de adultos obesos en todo el mundo, se vería incrementado hasta los 2.300 y 700 millones, respectivamente, para el presente año 2015 ([http:// www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html)).

La OMS clasifica la obesidad según el IMC (índice de masa corporal) en: sobrepeso (IMC entre 25-29.9 kg/m²), clase I (30-34,9 kg/m²), clase II (35-39,9 kg/m²), clase III (≥ 40 kg/m²).

La prevalencia de obesidad clase III se cuadruplicó y la presencia de IMC ≥ 50 se quintuplicó entre 1986 y 2000 (42). Un aumento de la circunferencia abdominal (por criterios NECP-ATP III) se ha observado en el 46% de los pacientes no diabéticos que desarrollaron SM durante más de 5 años de seguimiento (43). La Federación Internacional de Diabetes (44) amplía el descriptor de la circunferencia abdominal por motivos étnicos: asiáticos del sur, China/centro y Sudamérica (90 cm para los hombres y 80 cm para las mujeres), japonés (85 cm para los hombres y 90 cm para las mujeres) y todos los demás (94 cm para los hombres, 80 cm para las mujeres) (45). El tejido adiposo central (obesidad con forma de manzana), que por lo general se manifiesta como aumento de la circunferencia abdominal, es más activa metabólicamente que el tejido adiposo periférico (obesidad con forma de pera) y confiere un factor de riesgo mayor para el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular (46-48).

Como ya se ha comentado, el aumento del IMC de la población general se ha visto reflejado en los pacientes sometidos a trasplante hepático. Más de un tercio de los pacientes con enfermedad hepática terminal son obesos (20,29). La cirrosis por HGNA es una indicación para el TH y esta carga de morbilidad se cree que aumentará a medida que la prevalencia del HGNA continúe aumentando en los próximos años (3,4). Entre 1990 y 2006, la proporción de receptores de TH clasificados como obesos aumentó del 15% a principios de 1990 a más del 25% en el año 2002, con un aumento en el peso medio del receptor de aproximadamente 1 kg por año (33,34,49).

Muchos centros tuvieron o tienen un límite superior de IMC, por encima del cual se consideraba como una contraindicación para el TH. Ello fue debido a la peor morbilidad y mortalidad perioperatoria (50,51), inicialmente motivada por un análisis del Registro Norteamericano de Trasplantes (Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR) que informaba que la mortalidad post-trasplante a los 5 años fue mayor entre los receptores con obesidad clase II (IMC \geq 35) y clase III (IMC \geq 40) que en los receptores no obesos (52). Una limitación potencialmente importante de este análisis fue la incapacidad para corregir el IMC en los pacientes con ascitis. Si los pacientes con mayor ascitis tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad postoperatoria, el aumento de este riesgo asociado con un mayor IMC puede, de hecho, reflejar el impacto de la ascitis sobre los resultados postoperatorios.

La mayoría de los estudios sugieren que la obesidad del paciente provoca mayor tiempo de hospitalización y complicaciones más frecuentes, como son el retraso en la cicatrización de las heridas y la mortalidad. Los pacientes obesos pre-trasplante tienen más riesgo de no-función primaria del injerto, retardo en la función del injerto y, mayor riesgo de muerte (53-57). Sin embargo, algunos trabajos más recientes no observan diferencias significativas en la supervivencia entre pacientes obesos frente a los pacientes con IMC normal, si bien es cierto que en la mayoría de estos trabajos la incidencia de complicaciones fue mayor en el grupo de obesos (58,59). En un estudio de la base de datos de trasplante hepático de Estados Unidos, en el que el IMC se corrigió para la ascitis, observaron que los receptores de TH obesos cuidadosamente seleccionados (pacientes obesos con evaluación cardiovascular preoperatoria normal) tuvieron una supervivencia del injerto y del paciente a los 1 y 5 años similar a los no obesos, y que las ascitis subyacente pueden ser un factor muy importante en la peor supervivencia y debe ser tenido en cuenta al interpretar el impacto del IMC en los resultados pos-TH (60). En un estudio de la Organización de Trasplantes de Estados Unidos (United Network for Organ Sharing, UNOS) se vio que la combinación de alta

puntuación MELD y obesidad grave (IMC>40) se asociaba con una disminución de la supervivencia post-trasplante (36).

Además, como ya se ha indicado previamente, la obesidad pre-TH y post-TH es uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de SMPT, junto con la etiología alcohólica, sedentarismo, dieta rica en carbohidratos y grasas, la diabetes y la edad avanzada en el momento del TH (61-63).

La distribución del peso, en lugar del IMC absoluto, puede ser más importante en la estimación de riesgo post-trasplante. Los pacientes con obesidad periférica o ginecoide (“en forma de pera”) parecen tener menos riesgo cardiovascular y de problemas con la cicatrización de la herida quirúrgica que un paciente con IMC similar, pero con obesidad central, abdominal o androide (“en forma de manzana”). Está bien documentado en la población general que el tejido adiposo intraabdominal central es más aterogénico y provoca un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que el tejido adiposo periférico (47,48).

Como ya indicamos antes, muchos pacientes pre-TH sufren ascitis por lo que la circunferencia abdominal no es una medida adecuada de la obesidad central. La ecografía, la TC o RM se pueden utilizar para diferenciar líquido ascítico de la adiposidad; siendo la TC y la RM mejores para diferenciar el tejido adiposo visceral del tejido adiposo subcutáneo (48,64).

La prevalencia de la obesidad entre la población de donantes será similar a la de la población general y tiene un gran impacto en la disponibilidad de órganos, ya que si el donante presenta más de un 30% de grasa en el hígado no se puede utilizar para el TH (65). Esto no sólo afecta a la reserva de donantes fallecidos, sino también al número de donantes vivos. Además, la obesidad es mayor entre los familiares de pacientes que se trasplantan por EHGNA, lo cual puede disminuir aún más los posibles donantes vivos para trasplante hepático (66).

La obesidad es una consecuencia frecuente del trasplante hepático (33,49,67). Con pocas excepciones, los pacientes que tienen sobrepeso u obesidad antes del trasplante se mantendrán después con sobrepeso u obesidad. Hasta un tercio de los pacientes de peso normal en el momento del trasplante se convertirán en obesos post-TH (29,33). El impacto potencial de este aumento de peso incluye el aumento de la incidencia de apnea del sueño y sobre todo, un mayor riesgo de diabetes, del síndrome metabólico y las complicaciones asociadas, como las cardiovasculares, la

enfermedad renal y la esteatohepatitis no alcohólica en el injerto. Cabe señalar que el aumento de masa corporal puede afectar al metabolismo de fármacos, al aumentar el volumen de distribución, lo que resulta en menores niveles séricos de fármacos lipófilos. Los fármacos dosificados por el peso que no son lipofílicos, pueden sufrir también un aumento de la toxicidad. La obesidad también puede afectar a la actividad del citocromo P450, con descenso de la actividad de la isoenzima P450 3A4 y aumento de la actividad de la P450 2E1 (68).

Se considera que los inmunosupresores son también responsables del aumento excesivo de peso, y de la aparición de obesidad. Sin embargo, esta asociación sigue siendo un tema controvertido en la literatura. En una revisión de varios estudios (73), se vio que el mayor consumo de esteroides estuvo asociado con la ganancia de peso y obesidad post-TH. También la ciclosporina se ha asociado con este hecho en algunos estudios, aunque esto podría ser debido a mayores dosis de esteroides que con la utilización de tacrolimus.

Varios estudios han demostrado que la obesidad es una enfermedad multifactorial en el paciente trasplantado, al igual que en la población general. Estos estudios han demostrado una mayor ganancia de peso en las personas que fueron trasplantadas con más edad, y en aquellos que fueron trasplantados por enfermedad hepática crónica con respecto a la insuficiencia hepática fulminante. También se observó mayor ganancia de peso en los pacientes con inactividad física (39) y en aquellos que estaban casados (49). El estado civil también está asociado con cambios en el peso de la población general, y se sugiere que el matrimonio puede conducir a un mayor peso corporal, como consecuencia de una mayor ingesta de alimentos, porque la pareja come juntos y esto influye en la dieta de ambos (74).

Aunque algunos de los factores de obesidad post-trasplante pueden ser modificados como en la población general, la inactividad física y la excesiva ingesta de alimentos desempeñan un papel importante. Los pacientes suelen dejar de hacer ejercicio y jubilarse en la lista de espera de trasplante. Después del trasplante, la mayoría de ellos no vuelven al trabajo (75). La mayoría de ellos (76%) son sedentarios o realizar un mínimo ejercicio físico diario. Algunos estudios sobre el papel de los esteroides en la ganancia de peso sugieren que podrían mejorar el apetito y estimular el consumo de dulces y comida ricas en grasas, por lo que se consumen excesivas calorías. Además, los pacientes están libres de las restricciones de la dieta pre-

trasplante y mejora la hiporexia, debido a una mayor sensación de bienestar, así como al afán de recuperar el peso perdido (76).

El manejo de la obesidad después del trasplante presenta las mismas dificultades que en la población general. Sólo el orlistat (tetrahidrolipstatina), un inhibidor reversible de la lipasa pancreática, se ha investigado en el escenario post-trasplante y que parece ser de eficacia limitada. Además, puede interferir con la absorción de los fármacos inmunosupresores (69).

La cirugía bariátrica antes del trasplante es una posibilidad difícil dada la hipertensión portal, pero puede ser una opción en pacientes cuidadosamente seleccionados (70). Si la cirugía bariátrica se realiza antes del TH, hay un riesgo de descompensación hepática debido a la exacerbación de la esteatohepatitis después de la cirugía. Las cirugías bariátricas después del TH parecen ser bien toleradas y eficaces, pero requieren una reintervención que puede ser compleja y puede tener un impacto (según el procedimiento) en el futuro acceso a la vía biliar si surgen complicaciones biliares. Por el momento hay pocos casos publicados en la literatura (71). El bypass gástrico también puede afectar a la absorción intestinal de fármacos (72). El papel de la cirugía bariátrica en el TH está en estudio en estos momentos, por lo que requieren más estudios para determinar el momento óptimo de estos procedimientos.

1.3.2. DIABETES:

La intolerancia a la glucosa se encuentra con frecuencia en los pacientes cirróticos, con un 60-80% de intolerantes a la glucosa y 10 a 15% de diabéticos (77). Esto es en gran parte debido a una intensa resistencia periférica a la insulina, con una reducción de la síntesis de glucógeno y de la oxidación de la glucosa, además de una reducción de la secreción compensadora de las células beta (78). Aproximadamente el 4-6% de estos pacientes mejoran la sensibilidad a la insulina después del TH. No obstante, muchos pacientes desarrollan diabetes mellitus postrasplante DMPT (ya sea siendo diabéticos previos o por desarrollar diabetes mellitus de novo postrasplante) con 20-37% de diabéticos a largo plazo pos-TH (79,80).

La mayoría de las DMPT (80%) se desarrolla dentro del primer mes postrasplante, mientras que sólo el 12% de los pacientes, en un estudio, desarrollaron DMPT sostenida después del primer año de seguimiento (80).

La presencia de diabetes previa al trasplante, el IMC basal (29), la etiología por VHC y los bolos de corticoides son factores de riesgo independientes para el desarrollo de DMPT (81). El propio hígado trasplantado puede contribuir al aumento de la resistencia a la insulina por la denervación/vagotomía del injerto durante la extracción, que se ha asociado con un aumento de resistencia a la insulina (82). Después de un TH, los pacientes están tomando fármacos que pueden disminuir la sensibilidad a la insulina. Los corticoides inducen resistencia a la insulina de una manera dependiente de la dosis por la disminución de la producción de insulina de las células B, aumento de la gluconeogénesis y la disminución de la utilización de glucosa periférica (83), mientras que inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) puede disminuir la síntesis y secreción de insulina (toxicidad de células B pancreáticas) y/o inducir resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (Tabla 5)

Factor	Consecuencias metabólicas	Referencia
Cirugía	Denervación Aumento de la resistencia a la insulina	82
Corticoides	Obesidad Aumento gluconeogénesis Menor utilización periférica de glucosa Menor síntesis de insulina en células beta Efecto mineralcorticoide Mayores resistencias vasculares periféricas	83, 106
Anticalcineurínicos	Toxicidad sobre células beta Resistencia la insulina Reducción del transporte de colesterol en bilis Unión a receptores de LDL Vasoconstricción renal	84, 104, 116
Inhibidores de mTOR	Bloqueo de proliferación de células beta Aumento actividad lipasa Descenso actividad lipoproteinlipasa	85, 102

Tabla 5. Factores que contribuyen a la DMPT.

Una revisión Cochrane de ensayos que comparaban la ciclosporina y el tacrolimus en TH confirmó la mayor asociación de tacrolimus con DMPT insulino dependiente (RR 1,38) que ya se había descrito en los pacientes con trasplante renal (84). El sirolimus, un inhibidor de mTOR, puede bloquear la proliferación de células beta, aumentando el riesgo para la diabetes; pero, por otra

parte, se ha demostrado que inhibe la regulación de la señalización en las células sensibles a la insulina (85). Por lo tanto, el efecto de sirolimus (y el everolimus) en la diabetes post-trasplante no está claro.

La diabetes puede tener un impacto significativo sobre la supervivencia del injerto. La diabetes y la resistencia periférica a la insulina después del trasplante aumentan el daño hepático y produce peores resultados en el subgrupo de pacientes trasplantados por VHC (81,86). En estos pacientes, la incidencia a los 5 años de fibrosis avanzada se incrementó en aquellos con DMPT (49%) en comparación con los pacientes con sensibilidad a la insulina normal (20%) ($p = 0,01$). Además, DMPT se asoció significativamente con la trombosis tardía de la arteria hepática, así como el rechazo agudo y crónico (80,87).

La morbilidad y mortalidad global del TH (58) son mayores en los pacientes con DM pre y postrasplante (22, 80, 88, 89) aun cuando la diabetes post-TH sea transitoria (80).

Los objetivos del tratamiento de la diabetes post-TH son similares a los de la población general, ya que no existen estudios específicos para la población de pacientes con TH. Es decir, niveles de hemoglobina glicosilada $<7\%$, glucemia en ayunas entre 70-130 mg/dl, y el pico de glucosa postprandial <180 mg/dl (90). Aunque no hay estudios específicos en trasplantados hepáticos, se sabe por estudios en la población general que las modificaciones del estilo de vida (ejercicio físico, dieta equilibrada,...) son superiores al tratamiento farmacológico y estos a su vez al placebo en el control glucémico, control del SM, control de la HTA y menos claramente en el control de la dislipemia (91).

El tratamiento de la diabetes post-TH se realiza en gran medida con insulina en el entorno perioperatorio y postoperatorio precoz. A medida que se reducen los esteroides, se debe hacer todo lo posible para iniciar las modificaciones de estilo de vida (dieta y ejercicio físico) y, posiblemente, pasar a un fármaco antidiabético oral (ADO). La mayoría de los ADO se han estudiado poco en el contexto del TH. Las potenciales ventajas y desventajas de ellos se describen en la Tabla 6.

ADO	Metabolismo	Ventajas/desventajas
Sulfonilureas de segunda generación glipizida glicazida glibirida glimepirida	Hepático, con alta unión a proteínas CYP2C2 ? CYP2C2	Aumento de peso, hipoglucemia Sube niveles de ICN Inhibidor de CYP2C8, 3A4
Biguanidas Metformina	No unión a proteínas No metabolizada	Acidosis láctica (en IR o IC) Efectos GI, sabor metálico
Meglitinidas repaglinida nateglinida	Hepático CYP2C8, 3A4 CYP2C9, 3A4	Aumento de peso Hipoglucemia si IR Interacción con ICN
Tiazolidinedionas rosiglitazona pioglitazona	Hepático, con alta unión a proteínas CYP2C8 CYP2C8, 3A4	Aumento de peso, retención hídrica, riesgo CV, precio, hepatotoxicidad, interacción con ICN
Inhibidores alfa-glucosidasa acarbosa	Bacterias gastrointestinales	Efectos GI, poco efectiva Precio

Tabla 6. Ventajas y desventajas de los ADO (ICN: inhibidores de la calcineurina. IR: insuficiencia renal. IC: insuficiencia cardíaca. CV: cardiovascular).

La ganancia de peso y la hipoglucemia son menos comunes con biguanidas (metformina) que con las sulfonilureas o las tiazolidinedionas. La metformina sin embargo, no se debe utilizar cuando existe insuficiencia renal debido a los riesgos de acidosis láctica. Las tiazolidinedionas son generalmente bien toleradas, y pueden mejorar temporalmente las funciones del HGNA pos-TH (92,93), pero también son adipogénicas y pueden asociarse con hepato (94) y cardiotoxicidad (95). Hay que recordar que la diabetes en esta población de pacientes tiene los mismos riesgos a largo plazo que en la población general y por lo tanto se debe insistir en los exámenes de retina (fondo de ojo) anual, presencia de proteínas en orina y prevención del pie diabético.

Se ha sugerido que la metformina podría ser el ADO de elección en ausencia de contraindicaciones, debido a los potenciales beneficios sistémicos que tiene (control de los niveles de glucemia, de los lípidos y del peso, efecto protector cardiovascular, efecto antitumoral, atenuación del SMPT y coste-efectividad). La figura 6 resume los posibles beneficios de la metformina en los trasplantados de órgano sólido (96).



Figura 6. Potenciales beneficios de la metformina en los trasplantados de órgano sólido. Modificado de Sharif. Am J Transplant 2011 (96).

1.3.3. DISLIPEMIA:

La dislipemia es poco frecuente en pacientes con cirrosis, pero es común entre los receptores de un TH, en los cuales puede llegar a afectar hasta un 45-69% (24, 29, 97, 98). La dislipemia es un factor de riesgo importante para la morbilidad y mortalidad cardiovascular en el post-trasplante (79). Aunque el tacrolimus parece estar asociado con incidencias más bajas y menos severas de dislipemia que la ciclosporina (99), ambos agentes están involucrados en la dislipemia (35). El sirolimus es un agente hiperlipémico potente (100), posiblemente afectando a la vía de señalización de la insulina, el aumento de actividad de la lipasa del tejido adiposo, y por disminuir la actividad de la lipoproteína lipasa, particularmente cuando se usa en combinación con ciclosporina (101-103). La base de los mecanismos hiperlipémicos de la ciclosporina no se conocen, pero pueden estar en relación con la inhibición de la 26-hidroxilasa hepática, disminuyendo de ese modo la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol y la reducción del posterior transporte de colesterol en la bilis e intestino (104). Además, la ciclosporina se une a los receptores de la lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol, aumentando de este modo los niveles circulantes de LDL-colesterol (79,105). La observación de que parece menos probable que el tacrolimus cause hipercolesterolemia que la ciclosporina, ha llevado a varios grupos a proponer la conversión de la terapia inmunosupresora con tacrolimus a partir de la terapia con ciclosporina en el ajuste de la hipercolesterolemia persistente, con alguna evidencia de eficacia (99).

La dislipemia postrasplante es generalmente resistente a las intervenciones dietéticas. Se sabe que los corticoides producen resistencia a la insulina, aumento de los depósitos de grasa, HTA y dislipemia. No obstante, la inmunosupresión libre de corticoides después del TH no reduce las tasas de dislipemia (106). Además de la dosificación baja y tipo de inhibidor de la calcineurina (tacrolimus vs ciclosporina) y la disminución/supresión de los corticoides, los hipolipemiantes deben ser considerados en pacientes con dislipemia persistente.

Si los niveles de colesterol y triglicéridos están ambos elevados, los inhibidores de la HMGCoA reductasa (como las estatinas) son un agente de primera línea apropiada. Las estatinas se han utilizado comúnmente en los receptores de trasplante de órgano sólido durante décadas y son bien tolerados (107). La pravastatina es la más estudiada y usada en pacientes trasplantados debido a que su metabolismo no requieren el sistema enzimático P450, pero muchas de las otras estatinas (atorvastatina, simvastatina, lovastatina, cerivastatina y fluvastatina) se utilizan con frecuencia en los pacientes trasplantados. Una revisión realizada por Asberg et al. (108), sugirió una pequeña (pero no clínicamente relevante) reducción de los niveles de ciclosporina durante la terapia con estatinas. Efectos similares se observan con tacrolimus y las estatinas (109). Aunque no existe una clara base científica para la reducción de las dosis de las estatinas en el post-TH, las dosis iniciales deben ser bajas y se ajustarán con un seguimiento estrecho. La simvastatina (40 mg/día), atorvastatina (40 mg/día) o pravastatina (20 mg/día) son razonables para el tratamiento inicial de la hipercolesterolemia post-TH. Es importante recordar que los efectos del tratamiento con estatinas son aditivos a los de una dieta adecuada; por ejemplo una dieta mediterránea rica en ácidos grasos omega 3, frutas, verduras y fibra dietética.

La hipertrigliceridemia con niveles normales de colesterol es también común post-TH. La hipertrigliceridemia responde al aceite de pescado (omega 3) y puede ser el agente de primera elección, ya que tiene muy pocos efectos secundarios e interacciones medicamentosas (110). El aceite de pescado también se ha demostrado que tienen propiedades anti-inflamatorias y anti-proliferativas, además de mejorar la esteatosis hepática (111). Se puede comenzar con una dosis inicial de 1000 mg dos veces al día, aumentando a un total de 4.000 mg al día en dosis divididas. El aceite de pescado no se ha demostrado que afecte a los niveles de ciclosporina (un agente altamente lipófilo) de forma significativa (108), y ni al metabolismo de tacrolimus. Las dosis superiores a 4.000 mg pueden tener efectos antiagregantes (como

antiplaquetario) y aumentar el riesgo de sangrado (112). Algunos pacientes pueden experimentar un aumento en los niveles de LDL con el aceite de pescado, por lo que se debe realizar un seguimiento del perfil lipídico.

Otros tratamientos alternativos incluyen los derivados del ácido fíbrico (gemfibrocilo, clofibrato, fenofibrato), que son generalmente bien tolerados, pero en ocasiones se han asociado con daño muscular, sobre todo si se utiliza con estatinas. Los fibratos pueden tener un efecto leve de aumentar los niveles de inhibidor de la calcineurina (108). La ezetimiba (un agente que inhibe la recirculación enterohepática de los lípidos y tiene mínimo metabolismo del citocromo P450), se ha mostrado bien tolerado y eficaz cuando se utiliza en combinación con estatinas en un pequeño estudio retrospectivo de pacientes con TH; sin embargo existe riesgo de hepatotoxicidad, sobre todo cuando se utiliza con estatinas, por lo tanto se debe usar con precaución en pacientes con TH (113).

1.3.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA):

La HTA afecta a una minoría de pacientes antes del trasplante (debido sobre todo a la hipertensión portal), pero se ha descrito hasta en un 70% de los pacientes después de un trasplante hepático (22, 23, 98). El criterio habitual es una presión arterial mayor de 140/90, que por lo general ocurre temprano postrasplante y tiende a ser sostenida en el tiempo. La hipertensión inducida por esteroides es generalmente secundaria a su efecto mineralocorticoideo, pero también aumentan las resistencias vasculares, así como la contractilidad cardíaca (83). La HTA puede producirse con una frecuencia algo menor con el tacrolimus que con ciclosporina y se asocia con un aumento de peso corporal y con insuficiencia renal (114). Sirolimus aumenta el riesgo de HTA cuando se añade a otros inhibidores de la calcineurina (115). El mecanismo para la HTA después del trasplante se cree que es, en gran parte, debido a la vasoconstricción renal (y sistémica), así como al deterioro de la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) y la excreción de sodio (116).

Debido a la gran importancia de la vasoconstricción arteriolar renal en la etiopatogenia de la HTA pos-TH, los bloqueadores de los canales de calcio (amlodipino, isradipino y felodipino) se utilizan a menudo como agentes de primera línea. El nifedipino es un inhibidor del citocromo P450 intestinal, y puede provocar aumento de los niveles de la ICN (con riesgo de toxicidad por ICN), y además puede

causar edemas en las extremidades inferiores. Las terapias de segunda línea incluyen bloqueadores específicos beta (bloqueadores no específicos puede reducir el flujo sanguíneo portal), inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina y los diuréticos de asa (117). Los IECA y bloqueadores del receptor de angiotensina pueden exacerbar la hiperpotasemia inducida por los ICN, pero también pueden proporcionar propiedades anti-fibrogénicas para pacientes con alto riesgo de fibrosis hepática (por ejemplo, la hepatitis C recurrente, o esteatohepatitis), y, posiblemente, proteger contra la lesión renal inducida por los ICN (118). Las tiazidas y otros diuréticos son problemáticos en los receptores de un TH debido a la potenciación de las alteraciones electrolíticas.

No se establecen objetivos específicos para el control de la presión arterial en los pacientes con TH, pero se sugiere un objetivo de mantener cifras de TA menores de 130/80 en los pacientes con diabetes, enfermedad renal crónica o enfermedad cardiovascular (conocida o en riesgo), que abarcaría la mayoría de los pacientes pos-TH (119). Hasta un 30% de los pacientes puede requerir dos o más antihipertensivos para lograr estos objetivos (98).

En un reciente trabajo español multicéntrico y prospectivo sobre 921 pacientes trasplantados hepáticos, 490 de ellos (53%) habían sido previamente diagnosticados de HTA y estaban con tratamiento antihipertensivo, mientras que 431 (47%) no eran hipertensos. De los 490 hipertensos, el 68% tenía mal control de las TAS y/o TAD. Además, de los teóricamente pacientes normotensos, el 25% tenían HTA. Todo ello sugiere que la HTA post-TH está infradiagnosticada y no bien tratada en las consultas de trasplante hepático (120).

1.4. CONSECUENCIAS DEL SMPT:

1.4.1. LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR:

Se estima que el 27% de los pacientes candidatos para TH tiene enfermedad subyacente de las arterias coronarias no conocida (121,122). La mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa no son candidatos para el TH. Incluso en aquellos con leve a moderada enfermedad de las arterias coronarias asintomática, la frecuencia de complicaciones cardiovasculares post-TH es alta

(121,123). El HGNA es altamente predictivo de vasculopatía (arterias coronarias, carótidas y enfermedad vascular periférica), incluso en la ausencia de diabetes subyacente (124). Así pues, se debe considerar la detección específica de enfermedad vascular central y periférica en los potenciales receptores de un TH por HGNA.

La enfermedad cardiovascular post-TH es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes pos-TH. La probabilidad a 10 años para la enfermedad cardíaca coronaria (utilizando la puntuación de riesgo de Framingham) (125) es mayor en los receptores de un TH (11%) que la población general (7%) (98). Se ha publicado un aumento del riesgo relativo de episodios isquémicos cardíacos y muerte cardiovascular en los receptores de un TH en comparación con población en general, con igual edad y el sexo (126).

Un gran estudio multicéntrico prospectivo post-TH mostró que las principales causas de muerte no hepáticas son el cáncer (29,5%), infección/sepsis (25,1%), y la enfermedad cardiovascular (19,3%) (22). Este estudio también demostró que la diabetes, la hipertensión y la insuficiencia renal son factores significativos de riesgo para la mortalidad a largo plazo y, más concretamente, para la muerte cardiovascular relacionadas con el pos-TH. La dislipemia no se evaluó en este estudio.

Laryea et al (23) en un análisis retrospectivo de 118 pacientes, observaron una incidencia de SMPT de 58% (69 pacientes). La incidencia de sufrir un evento cardiovascular (ECV) fue de 30% en el grupo de SMPT frente al 8% en el grupo sin SMPT. En otro trabajo retrospectivo posterior sobre 252 pacientes, el riesgo de un ECV fue de 15.2% en el grupo con SMPT frente al 4.9% en el grupo sin SMPT. Sin embargo, en ambos trabajos las diferencias entre la mortalidad en los grupos con y sin ECV no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (30).

Albeldawi et al analizaron en 775 pacientes con TH el riesgo y los factores asociados de sufrir un ECV, tras un seguimiento medio de 40 meses postrasplante: de ellos, 83 pacientes (13.5%) presentaron uno o más ECV. Los factores de riesgo fueron: edad alta en el momento del trasplante, sexo varón, DM e HTA. El SMPT fue más prevalente en los pacientes que tuvieron un ECV (61.4%) frente a los que no lo tuvieron (34.1%) (126).

Por otra parte parece que el riesgo de sufrir un ECV depende de la etiología del TH. VanWagner et al (127) compararon 115 pacientes trasplantados por HGNA frente a 127 pacientes por cirrosis etílica. Los pacientes trasplantados por HGNA tenían

mayor edad, mayor IMC, más dislipemia, más HTA y mayor riesgo de ECV: 30 pacientes de los 115 por HGNA (26%); frente a 10 pacientes de los 127 por alcohol (8%).

Recientemente se ha publicado un metaanálisis de 12 estudios que incluye 4792 trasplantados. El riesgo de un ECV a los 10 años fue de 13.6%, teniendo los pacientes con SMPT un riesgo 4 veces mayor que aquellos sin SMPT; y siendo globalmente el riesgo un 64% mayor que en la población general (128).

1.4.2. DIFUNCIÓN RENAL:

En cuanto a la lesión renal post-TH a menudo se atribuye solamente a la toxicidad de los inhibidores de la calcineurina. Pero existen otras causas y debe ser evaluadas. Los parámetros del SM están estrechamente vinculados en muchos niveles con la función renal. La HTA puede ser una causa de (o causada por) insuficiencia renal, la diabetes causa lesión renal en la población general de diabéticos, y se ha demostrado que es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal crónica después del TH (129).

1.4.3. ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHGNA) EN EL INJERTO

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es actualmente una de las causas más comunes de hepatopatía en los países industrializados, donde los principales factores de riesgo para la EHGNA, la obesidad, la diabetes tipo 2, la dislipemia y el SM son muy comunes. Parece haber diferencias étnicas en el predominio de EHGNA, con un predominio mayor en hispanos comparado con caucásicos o afroamericanos. La EHGNA se caracteriza por la acumulación de grasa dentro de los hepatocitos cuando se descartan otras etiologías (por ejemplo, consumo de alcohol). La EHGNA puede progresar a cirrosis y es una causa importante de cirrosis criptogénica (3,4).

La EHGNA es un espectro de trastornos estrechamente relacionados que incluyen el hígado graso no alcohólico (HGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). En el HGNA, la esteatosis hepática está presente sin evidencia de inflamación significativa, mientras que en la EHNA la esteatosis hepática se asocia con

inflamación hepática y balonización de hepatocitos, que puede ser histológicamente indistinguible de la esteatohepatitis alcohólica (130). La diferencia entre la esteatosis simple y EHNA en el manejo y pronóstico de la EHGNA es importante, ya que la progresión de EHNA a cirrosis es una indicación cada vez más frecuente de TH.

El desarrollo de la esteatosis en el injerto es un problema significativo durante la evolución post-trasplante. La recurrencia de esteatosis es común en pacientes que se someten a un TH por EHGNA. Además, una proporción razonable de los receptores de un TH sin esteatosis antes al trasplante pueden desarrollar la enfermedad de novo después del trasplante (131). Alrededor del 40% de los receptores de un trasplante puede desarrollar esteatosis a los 3-4 años del trasplante, lo que indica que la esteatosis postrasplante es común. Se necesitan seguimientos más largos; pero como el hígado graso no alcohólico es típicamente una enfermedad lentamente progresiva, es probable que más pacientes puedan desarrollar esteatohepatitis y fibrosis si se realizan seguimientos más largos. Aunque la patogénesis exacta y el mecanismo subyacente de la esteatosis en el injerto no se conocen con exactitud, hay una creciente evidencia de que la genética en combinación con otros factores puede contribuir al desarrollo del síndrome metabólico o sus componentes (132).

Como ya hemos comentado, en los Estados Unidos la prevalencia de EHGNA está aumentando con el tiempo, por lo que es una indicación cada vez más frecuente de TH (20). Aproximadamente el 10% de los TH realizados en los Estados Unidos son debidos a cirrosis secundaria a EHGNA (4).

Entre 1988 y 1994, la prevalencia de hígado graso no alcohólico como etiología de cirrosis fue de 47% (3), siendo el 5,5% de los pacientes sometidos a TH. Dichos números aumentaron entre 1999 y 2004 hasta el 63% y 9,8%, respectivamente. Sorprendentemente, entre 2005 y 2008 la EHGNA representó el 75% de las enfermedades hepáticas y el 11% de los pacientes sometidos a TH, convirtiéndose en la tercera indicación más común para TH en los Estados Unidos después de virus de la hepatitis C (VHC) y el alcohol (3). Con esta tendencia al aumento en la prevalencia de hígado graso no alcohólico, junto con mejoras esperadas en la terapia del VHC, el hígado graso no alcohólico puede superar el VHC y el alcohol como la indicación más frecuente para TH en un futuro próximo. La supervivencia a los 1 y 3 años para los TH por EHGNA fueron comparables a los de otras indicaciones (84% y 78%, vs 87% y 78% respectivamente).

Por otra parte, la EHGNA como una indicación para el trasplante de hígado es un factor predictivo independiente para la disfunción renal en cualquier momento después del trasplante hepático. La proporción de trasplantados por EHGNA que desarrollan IRC estadio III en comparación con los receptores emparejados para otras indicaciones es de 31 vs 8% (133).

EL SMPT COMO FACTOR PARA EL HGNA

El síndrome metabólico es común entre los pacientes que han sido sometidos a un TH. Los pacientes trasplantados pueden cumplir criterios para síndrome metabólico antes del TH, en cuyo caso los inmunosupresores (junto con otros factores) pueden agravar el problema. Un estudio de 252 pacientes con trasplante hepático observó que el 52% tenían SMPT, en comparación con sólo el 5% antes del trasplante (30). Esto sugiere que el SM es un problema frecuente post-TH.

La obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes son complicaciones metabólicas comunes en los receptores de un TH y son factores de riesgo para el aumento de la morbimortalidad (1). Aproximadamente un tercio de los pacientes se convertirá en obesos después del trasplante (29). Por ejemplo, en un estudio de 774 pacientes, el IMC aumentó de 24,8 kg / m² al inicio del estudio a 27,0 kg / m² en el primer año, a 28,1 kg / m² al segundo año (49). Otro estudio más reciente con 492 pacientes observó que los pacientes trasplantados con esteatosis al quinto año, tienen IMC de 28,7 kg / m² en comparación con 25,4 kg / m² para aquellos que no desarrollaron esteatosis.

EHGNA POSTRASPLANTE

El HGNA post-TH es una enfermedad reciente. Aunque los factores de riesgo, hallazgos histológicos y riesgo de progresión hayan sido analizados en hígados pre-TH, es desconocido cuánto de esta información puede ser aplicado a la población postrasplante. Se sabe que el exhaustivo control de factores de riesgo de EHGNA no es una exigencia para la inclusión en lista de espera de un TH. Por lo tanto, los factores de riesgo para EHGNA pueden persistir o aún empeorar después del trasplante. La incidencia relatada de EHGNA post-TH es variable y oscila entre el 25 y el 60%. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios son limitados, por el pequeño

tamaño de la muestra o el escaso seguimiento (134). La EHGNA post-TH ocurre como recidiva de la enfermedad existente pretrasplante, o el desarrollo de EHGNA de novo post-TH.

LA EHGNA se publicó por primera vez en 1992 por Burke et al (135), mientras que la primera serie de casos de EHGNA de novo post-TH fueron publicados en 2003 por Poordad et al (136) en la que cuatro pacientes desarrollaron EHGNA de novo en los 3 primeros meses post-TH.

El desarrollo de EHGNA post-TH depende de una combinación de factores del injerto y del paciente (Figura 7), por ello el TH puede ser un interesante modelo para estudiar la historia natural y los determinantes de la esteatosis hepática postrasplante, dado que todavía está poco claro cuáles son los principales factores que contribuyen a su desarrollo.

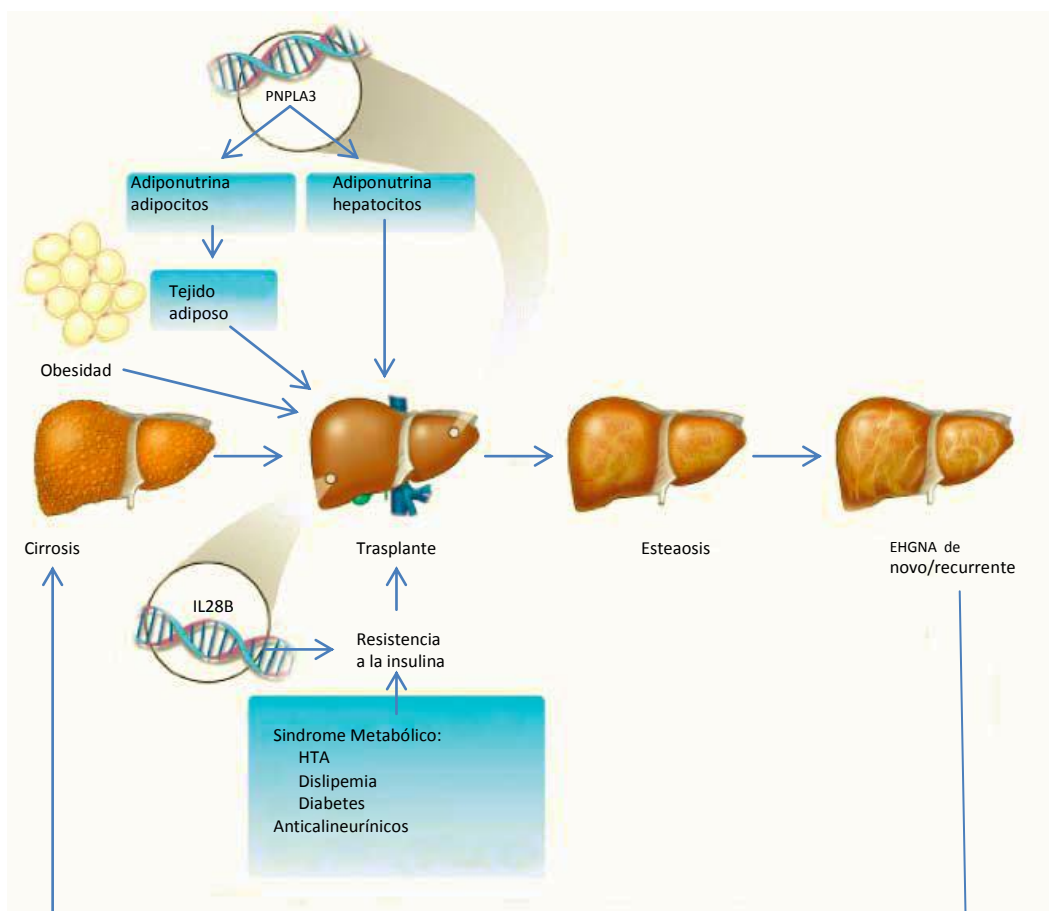


Figura 7. Mecanismo de desarrollo del HGNNA postrasplante. Implicación de los factores del receptor y del injerto. Adaptada de Shaker. World J Gastroenterol 2014 (154).

Desgraciadamente, ninguno de los métodos no invasivos, incluyendo analíticas, técnicas de imagen, y marcadores biológicos, puede distinguir entre esteatosis y EHNA; por lo que la evaluación histológica es el “gold standard” para establecer un diagnóstico y evaluar la progresión de EHGNA. Por lo tanto, parece razonable asumir lo mismo para la enfermedad recurrente post-TH. El momento de realizar la biopsia no está claro, dado no hay actualmente ningún protocolo documentado para biopsias post-TH excepto en individuos trasplantados por VHC. Aunque la biopsia sea el único método de confirmar la presencia de EHGNA post-TH, su papel en el diagnóstico y manejo de la EHGNA no está claro. Las biopsias pueden ser útiles en la evaluación del estadio de enfermedad y la determinación de la respuesta al tratamiento médico, que puede incluir cambios del régimen inmunosupresor, pero está influenciado por la morbilidad y los costes. Se sabe que las cifras de GPT no son útiles, ya que todo el espectro histológico de EHGNA puede observarse en individuos con valores normales de GPT. Además, los hallazgos histológicos no son considerablemente diferentes entre pacientes con GPT normales en comparación con aquellos con niveles de GPT elevados. Como el EHGNA puede reaparecer y ser grave, podría tener un papel las biopsias de protocolo. En algunos casos, una combinación de GPT normal (<40 IU/L) y la exploración ecográfica normal (sin esteatosis) tienen un valor predictivo negativo del 100% para la presencia de EHGNA en la biopsia. Charlton (137) recomienda realizar una biopsia hepática en pacientes que tienen esteatosis hepática ecográfica y/o GPT permanentemente anormales, que no pueda ser explicado por otras causas.

EHGNA RECURRENTE: Hay publicados bastantes artículos sobre la recurrencia de la EHGNA post-TH (14, 47, 48). Los factores que predicen la presencia de EHGNA pre-TH incluyen la edad avanzada, el aumento del IMC y la presencia de diabetes mellitus (56). Más recientemente, algunos estudios han demostrado que la genética juega un papel importante en la EHGNA, con especial consideración para el polimorfismo I148M de la PNPLA3 y la Interleuquina 28B (IL28B) (36, 43, 57, 60, 64). Estos mismos factores pueden desempeñar un papel significativo en el desarrollo de EHGNA post-TH. Los análisis histológicos prospectivos de biopsias de protocolo de pacientes trasplantados, demuestran que hasta el 60% de los pacientes trasplantados por EHGNA, el 15% de los TH por enfermedad alcohólica, y el 15% de los receptores con hepatitis C y el 5% de los TH por enfermedad colestásica desarrollan esteatosis grado 2 o superior al año post-TH (131). En este estudio, más del 50% de los pacientes

trasplantados por EHGNA, desarrollaron EHGNA recurrente en el injerto dentro de 2 años posteriores al trasplante. Contos et al (134) mostraron que el 52% de los pacientes trasplantados por EHGNA o cirrosis criptogénica desarrollaron esteatosis a los 2 años y que la probabilidad de esteatosis a los 5 años pos-TH fue de 100%, en comparación con 25% de probabilidad observada en los grupos de control de la misma edad y peso con diagnóstico de CBP o enfermedad hepática alcohólica. Entre el 5% y el 10% de los pacientes sometidos a TH por EHGNA tienen recurrencia que puede progresar a cirrosis en el seguimiento a largo plazo (131), con una tasa de pérdida del injerto de aproximadamente la mitad de los pacientes con recurrencia en estadio cirrótico (es decir, tasa absoluta a largo plazo de pérdida del injerto por recurrencia de la EHGNA del 2,5 al 5%). Un análisis retrospectivo más reciente tuvo resultados globales similares, pero no observó esta tasa de pérdida de injerto por recurrencia del HGNA (138).

EHGNA DE NOVO POSTRASPLANTE: La recurrencia del hígado graso no alcohólico es común después del TH, pero pocos estudios han analizado el HGNA de novo post-TH. Un estudio retrospectivo describe una incidencia del 18% de EHGNA de novo y el 9% de EHNA de novo después de un seguimiento promedio de 28 meses post-TH. En este estudio, la EHGNA de novo fue asociada con el aumento significativo de peso después del trasplante. Un aumento del 10% en el IMC post-TH ha sido asociado con un mayor riesgo de desarrollar hígado graso no alcohólico. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se asoció con un menor riesgo de desarrollar EHGNA pos-TH (139). Zahmatkeshan et al publicaron tres casos de EHNA de novo post-TH, todos relacionados con complicaciones vasculares, aconsejando descartar dichas complicaciones (como la trombosis portal) en casos de EHGNA precoz después del trasplante (140).

1.5. OTROS FACTORES

1.5.1. GENÉTICA EN EHGNA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO: PNPLA3

La adiponutrina (ADPN) es una lipasa que actúa en la hidrólisis de los triglicéridos en los hepatocitos. La ADPN es codificada en el gen PNPLA3, y ciertos

polimorfismos en este gen están altamente relacionados con el desarrollo y la progresión de HGNA: específicamente, el polimorfismo en la posición 148 de PNPLA3 resultante de la sustitución de isoleucina (rs738409-C) por metionina (rs738409-M) (141). Esta sustitución reduce la actividad hidrolítica de la enzima. La ADPN, que parece estar unida a la membrana, puede estar implicada en el equilibrio del uso de energía/almacenamiento en los adipocitos, ya que el gen se expresa también en las glándulas suprarrenales y el tejido adiposo.

Este polimorfismo PNPLA3 se ha relacionado con un mayor contenido de grasa en el hígado, sobre todo en los hispanos en comparación con europeos y afroamericanos. El contenido de triglicéridos hepáticos es más de un 70% mayor en aquellos con genotipo rs703409-GG, que en aquellos con genotipo rs703409-CC. Se sabe que los pacientes con el genotipo rs738409 GG son más propensos a desarrollar enfermedad hepática avanzada (142). Además de su asociación con hígado graso, ésta variante PNPLA3 también está vinculada a niveles séricos elevados de GPT y un aumento del riesgo y la severidad de la enfermedad de hígado graso no alcohólico. El alelo rs738409-G de la PNPLA3 se considera un factor de riesgo independiente para la progresión de la esteatosis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular en la EHGNA.

Un reciente estudio demostró que la frecuencia del alelo 148M es significativamente mayor en pacientes con enfermedad hepática terminal sometidos a TH que en la cohorte de donantes (143). El mismo estudio demostró un aumento de la prevalencia de esteatosis hepática con el tiempo en los receptores de un TH. En particular, la esteatosis a los cinco años después del TH se asoció con el receptor pero no con el alelo de riesgo PNPLA3 del donante. Esto sugiere que el genotipo del receptor es el que determina la severidad de acumulación hepática de triglicéridos, independientemente de la actividad de la adiponutrina del donante. Datos recientes sugieren que la reducción de la actividad PNPLA3 en los tejidos extra-hepáticos también puede estar asociada con la acumulación de grasa intrahepática. Esta hipótesis se apoya en el reciente hallazgo de que el genotipo PNPLA3 en el receptor y no en el donante, se asocia con el desarrollo de la obesidad y diabetes mellitus post-TH (132). Algunos estudios han relacionado los polimorfismos PNPLA3 con obesidad post-TH. Se observó un mayor aumento en el IMC post trasplante asociado con el alelo G. Adicionalmente, más del 82% de los pacientes con el polimorfismo PNPLA3 GG son obesos (IMC > 30 kg / m²) a los 3 años postrasplante. Los pacientes no obesos con genotipo CC son menos propensos a ser obesos en comparación con los pacientes con genotipo CG o GG post-TH (132).

IL28B

Los polimorfismos de IL28B están fuertemente asociados con la respuesta al tratamiento de la infección por VHC. La IL28B actúa sobre genes estimulados por el interferón a través de la vía JAK-STAT, que ha sido implicada en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La IL28B se asocia con la prevalencia y severidad de la esteatosis hepática en personas caucásicas con VHC genotipo 1, lo que sugiere existen diferentes mecanismos para el desarrollo de esteatosis [54]. Aunque algunos trabajos han vinculado la IL28B con el SMPT (144), el papel exacto de la IL28B y su asociación con la esteatosis del injerto no está claro. Se ha sugerido que IL28B podría desempeñar un importante papel en la esteatosis del injerto post-trasplante estimulando factores de riesgo del síndrome metabólico. Veldt et al (144) demostraron que el riesgo de desarrollar DMPT se incrementa significativamente en los receptores que llevan el polimorfismo TT del gen IL28B. Sin embargo, no hubo diferencia en la supervivencia global del injerto de acuerdo con el polimorfismo IL28B. En el estudio realizado por Watt et al (132) no se encontró asociación entre el genotipo IL28B y la DM postrasplante o la obesidad.

En resumen, dada la asociación establecida entre PNPLA-3 y EHGNA, enfermedad hepática alcohólica y la hepatopatía crónica por VHC, es probable que el efecto global de PNPLA-3 y la combinación de PNPLA-3 e IL28B en la DMPT esté subestimado significativamente. Estos hallazgos indican que los pacientes que se sabe que tienen polimorfismos PNPLA3 deben someterse a control más agresivo de otros factores de riesgo asociados con el desarrollo de HGNA, especialmente la obesidad y la resistencia a la insulina, así como los demás componentes del SM. Como la detección genética sigue siendo cada vez más relevante en el ámbito clínico, pudiera ser interesante llevar a cabo el genotipado PNPLA3 en los receptores de un TH para identificar aquellos que tienen alto riesgo de desarrollar HGNA precozmente.

EL EFECTO DE LA ESTEATOSIS DEL INJERTO EN LOS RESULTADOS Y LA SUPERVIVENCIA POSTRASPLANTE

Como ya se ha comentado, la esteatosis postrasplante es un hecho relativamente común, y debido a la naturaleza lentamente progresiva del hígado graso no alcohólico, cada vez más pacientes trasplantados estarán en riesgo de progresar hacia la esteatohepatitis.

La supervivencia del injerto puede estar amenazada por la cirrosis asociada con la progresión del HGNA, y por lo tanto es importante reconocer los factores de riesgo y realizar un seguimiento estrecho. El IMC pre-TH ha sido identificado como un factor de riesgo asociado con el desarrollo de esteatosis del injerto, haciendo hincapié en la necesidad del control de peso en el receptor del trasplante, tanto antes como después de la cirugía. Hay algunos indicios de que la esteatosis del injerto puede ser más agresiva en su progresión a EHNA que previamente al trasplante. Sin embargo, las implicaciones a largo plazo del hígado graso no alcohólico post-TH son poco claras. Patil et al (145) analizaron los datos de supervivencia de siete estudios con recurrencia del HGNA post-TH, observando que la cirrosis es poco frecuente en estos pacientes. Los estudios de Contos et al (134) y de Malik et al (138) no han documentado ningún caso de cirrosis a 4 años de seguimiento. Estos estudios sugieren que la cirrosis es relativamente poco común en personas que desarrollan HGNA post-TH, al menos en dicho plazo de seguimiento.

1.5.2. LA HEPATITIS C RECURRENTE Y EL SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico es un factor de riesgo para la progresión histológica de la hepatitis C recurrente post-TH (32). La resistencia a la insulina y la diabetes están estrechamente vinculados con la hepatitis C, y se establecen como factores de riesgo para la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis C, con o sin un TH (32,86). La resistencia a la insulina se asocia con una menor respuesta viral sostenida con los tratamientos antivirales (146). La recurrencia de la hepatitis C en el aloinjerto es también un factor de riesgo para el desarrollo de DMPT (147), que también sabemos que es un factor de riesgo para la progresión de la fibrosis como se indicó anteriormente. La infección por hepatitis C tiene múltiples efectos sobre el metabolismo de los lípidos con reducción de los niveles de lípidos en suero (potencialmente reduciendo el riesgo de enfermedad cardiovascular), pero creando un desequilibrio en el metabolismo lipídico intracelular, aumentando así la esteatosis hepática (148). La erradicación viral en estos pacientes revierte estos efectos y se ha traducido en un aumento de los niveles de lípidos en suero (149), que deben ser monitorizados.

1.5.3. LA INMUNOSUPRESIÓN Y SÍNDROME METABÓLICO

La inmunosupresión puede aumentar la frecuencia de dislipemia, DM e HTA, y por lo tanto aumentar el riesgo y prevalencia del SMPT. Además, los pacientes con SMPT tienen más riesgo de desarrollar un evento cardio y/o cerebrovascular mayor. Se sabe que los corticoides producen resistencia a la insulina, acúmulo de grasa en tronco, HTA y dislipemia. La retirada de esteroides y la minimización de los ICN se deben considerar en los receptores con riesgo de SMPT. Además, cada vez hay más evidencia de que la retirada y/o minimización de los inhibidores de la calcineurina y esteroides son seguros y, por otra parte, reducen la frecuencia de las complicaciones metabólicas pos-TH (106).

Los corticoides provocan mayores tasas de dislipemia, DM e HTA a corto plazo. Los corticoides producen resistencia a la insulina, acúmulo de grasa en tronco, HTA y dislipemia. Rike et al observaron en una serie de pacientes trasplantados renales que el SMPT y los eventos CV fueron mayores en aquellos que recibieron corticoides crónicos con respecto a los que se retiraron precozmente (45 vs 22%) y se asoció con más eventos CV (150). Además, en un meta-análisis de 19 ensayos aleatorizados que compararon pacientes TH que recibían inmunosupresión con y sin corticoides se demostró que los receptores sin esteroides tenían niveles significativamente más bajos de colesterol total y de diabetes (151). La disminución de la dosis de prednisona de 10 a 5 mg disminuyó la incidencia de DMPT (43). Sobre la base de estas observaciones, se puede concluir que el uso de esteroides durante la inmunosupresión postoperatoria se asocia con un mayor riesgo de desarrollar DMPT de manera dosis-dependiente.

Además de aumentar el estrés oxidativo y la peroxidación de lípidos, los inhibidores de la calcineurina son la principal causa de la dislipemia, la HTA y daño renal. De hecho, la ciclosporina se asocia principalmente con la HTA de novo y dislipemia, y el tacrolimus con la DMPT, mientras que el sirolimus y el everolimus (inhibidores de mTOR) son potentes inductores de dislipemia. El tacrolimus puede ser tóxico sobre las células beta y el sirolimus es un potente inductor de dislipemia. El micofenolato mofetil, otro fármaco inmunosupresor utilizado, tiene un mejor perfil de seguridad con respecto al riesgo metabólico.

Por todo ello, se deben evitar en lo posible los esteroides y minimizar los inhibidores de la calcineurina y/o mTOR en los pacientes TH con riesgo de presentar SMPT.

En resumen, podemos concluir que el síndrome metabólico y sus componentes son complicaciones muy comunes en el post-trasplante y pueden influir en la morbimortalidad de estos pacientes. El reconocimiento precoz, la prevención y el tratamiento de estas condiciones pueden afectar la supervivencia a largo plazo después de un trasplante de hígado. Es fundamental el estudio adicional en el manejo de estas patologías en el paciente trasplantado.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.HIPOTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS DE TRABAJO

El Síndrome Metabólico postrasplante hepático (SMPT) es una importante causa de morbimortalidad a medio y largo plazo. Además, dicha incidencia es alta y está aumentando en los últimos años, constituyendo actualmente un reto terapéutico en las Unidades de Trasplante Hepático para la mejora de los resultados de supervivencia a largo plazo.

Nos planteamos evaluar su evolución a largo plazo en nuestro medio y comparar nuestros resultados con las series publicadas por diferentes autores.

OBJETIVOS

1.- Estudiar la frecuencia, evolución y repercusión del SM en la supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos.

2.- Evaluar los factores de riesgo más importantes en la aparición del SMPT.

3.- Evaluar la contribución de los diversos componentes del SM (tanto pretrasplante como postrasplante hepático) en la evolución y supervivencia de los pacientes trasplantados en nuestro centro.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y METODOS:

3.1. Diseño del estudio:

Considerando la hipótesis y los objetivos previamente marcados, se ha diseñado un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo y de incidencia. Para ello se revisaron las historias clínicas de los pacientes trasplantados en el Hospital Universitario Río Hortega (con un seguimiento mínimo de un año), perteneciente al Área de Salud Oeste de Valladolid, desde el inicio de la actividad de la Unidad de Trasplante Hepático (noviembre de 2001) hasta Diciembre de 2013. En todos los pacientes se evaluó la incidencia y evolución de los parámetros que definen el SM (obesidad, HTA, dislipemia, diabetes) tras el trasplante hepático.

3.2. Población:

3.2.1. Población diana y población de estudio.

La **población diana** está constituida por los pacientes trasplantados hepáticos en España.

La **población de estudio** está formada por los 386 pacientes a los que se les realizaron 415 trasplantes hepáticos en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid desde el 20 de noviembre de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2013; y que acuden a revisión en consulta externa especializada de seguimiento postrasplante desde cualquier punto de la Comunidad Autónoma de Castilla y León.

3.2.2. Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los pacientes, independientemente de la edad y el sexo, que fueron sometidos a un primer trasplante hepático y que tuvieron un seguimiento postrasplante mínimo de 1 año.

3.2.3. Criterios de exclusión:

Fueron excluidos los pacientes:

- 1.- A los que se les realizó un trasplante hepático.
- 2.- Con trasplante de otro órgano.
- 3.- Con seguimiento postrasplante inferior a un año.

3.2.4. Tamaño muestral y muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos en el Hospital Universitario Río Hortega hasta completar tamaño muestral (todos los casos nuevos de TOH realizados en el periodo de 20 de noviembre de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2013).

3.3. Protocolo de trabajo:

Los pacientes fueron reclutados en la Consulta de Hepatología adscrita al Hospital Universitario Río Hortega por el Facultativo Especialista. Fueron incluidos en el estudio, revisando sus historias clínicas y obteniéndose a continuación sus datos clínico-epidemiológicos, realizándose la toma de la tensión arterial y las mediciones antropométricas (peso y talla). Todos los datos de los pacientes se obtuvieron en 4 momentos evolutivos:

- 1- Pretrasplante (datos basales): aquellos obtenidos al entrar el paciente en lista de espera de trasplante hepático.
- 2- Datos al año postrasplante: se recogieron a los 12 meses de la fecha de realización del TOH, con un margen de ± 30 días respecto a esa fecha.
- 3- Datos al quinto año postrasplante: se recogieron a los 60 meses de la fecha de realización del TOH, con un margen de ± 30 días respecto a esa fecha.
- 4- Datos al décimo año postrasplante: se recogieron a los 120 meses de la fecha de realización del TOH, con un margen de ± 30 días respecto a esa fecha.

Además se consideraron 3 periodos de tiempo desde la fecha de inicio de la Unidad de Trasplante de nuestro hospital (2002-2005, 2006-2009, 2010-2014), para valorar si existen diferencias en la mortalidad que pudieran estar condicionadas por la experiencia del equipo.

3.4. Variables utilizadas:

Las variables analizadas se resumen en las tablas 7 y 8; y comprenden el sexo, la edad y el IMC en el momento del trasplante, la etiología y la indicación de trasplante, el estadio de Child-Pugh y MELD en los pacientes trasplantados por cirrosis hepática, y la existencia o no de antecedentes personales de diabetes, HTA, dislipemia, insuficiencia renal, cardiopatía isquémica e infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

Durante el ingreso hospitalario y a lo largo del todo el período de seguimiento en los momentos anteriormente reseñados se recogieron las cifras de glucemia basal, colesterol total, HDL-colesterol, triglicéridos, IMC, cifras tensionales, fármacos inmunosupresores, positividad o no para VHC, así como la necesidad de tratamiento farmacológico (y tipo) para la DM, HTA y/o dislipemia.

Las variables recogidas serán las siguientes:

- Edad (años) en el momento del TOH.
- Sexo
- Etiología de la cirrosis: Alcohólica, Hepatitis C, Hepatitis B, Cirrosis Biliar Primaria, Miscelánea.
- Indicación de trasplante: Cirrosis descompensada (Child B o C), Hepatocarcinoma, IHAG.
- MELD previo al trasplante.
- Datos analíticos: Hb, urea, INR, BT, creatinina, TG, Colesterol.
- Fecha de realización del trasplante hepático.
- Mortalidad
- Fecha de muerte.
- Retrasplante hepático
- Inmunosupresión.

3.4.1. Edad y sexo.

- Edad (años). La mediana de la edad ha sido utilizada para determinar grupos de estratificación.
- Sexo: hombre, mujer.

3.4.2. Variables antropométricas: Las variables antropométricas fueron obtenidas, siguiendo las recomendaciones habituales, por el mismo equipo a lo largo de todo el periodo.

- Peso (kg). Se midió sin ropa con una precisión de $\pm 0,5$ kg, empleando una báscula manual hasta el 0,1 kg más cercano.
- Talla (m). Se midió con el paciente en posición erguida hasta el centímetro más cercano, empleando un estadómetro.
- Índice de Masa Corporal (kg/m²). Se calculó mediante la fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla}^2 (\text{m}^2)}$$

- Clasificación del sobrepeso y obesidad (SEEDO). Se utilizó la clasificación propuesta por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) en función del Índice de Masa Corporal, que contempla los siguientes grupos (155):
 - ♦ Sobrepeso I (25-26,9 kg/m²).
 - ♦ Sobrepeso II o preobesidad (27-29,9 kg/m²).
 - ♦ Obesidad grado I (30-34,9 kg/m²).
 - ♦ Obesidad grado II (35-39,9 kg/m²).
 - ♦ Obesidad grado III o mórbida (40-49,9 kg/m²).
 - ♦ Obesidad grado IV o extrema (>50,0 kg/m²).

3.4.3. Tensión Arterial.

La presión arterial sistólica y diastólica, expresada en mm de Hg, fue medida mediante un esfigmomanómetro manual aneroides calibrado cada 6 meses.

- Tensión Arterial Sistólica (mmHg).
- Tensión Arterial Diastólica (mmHg).

Para la definición y clasificación de la HTA en nuestros pacientes se siguió la clasificación de la ESC-EHA (156):

- ◆ Óptima: TAS < 120 y TAD < 80.
- ◆ Normal: TAS 120-129 y/o TAD 80-84.
- ◆ Normal alta: TAS 130-139 y/o TAD 85-89.
- ◆ HTA grado 1: TAS 140-159 y/o TAD 90-99.
- ◆ HTA grado 2: TAS 160-179 y/o TAD 100-109.
- ◆ HTA grado 3: TAS \geq 180 y/o TAD \geq 110.

Resumen de variables del estudio (1)			
Variable	Abreviatura	Unidad / Categorías	Medición / Fuente
Sexo	Sexo	H, M	Historia clínica
Edad	Edad	Años	Historia clínica
Peso	Peso	kg	Balanza
Talla	Talla	m	Estadómetro
Índice de Masa Corporal	IMC	kg/m ²	Peso / Talla ²
Clasificación SEEDO	SEEDO	Sobrepeso 1, 2 Obesidad I, 2, 3, 4	Clasificación SEEDO
Tensión Arterial Sistólica	TAS	mmHg	Esfigmomanómetro
Tensión Arterial Diastólica	TAD	mmHg	Esfigmomanómetro
Hábito tabáquico	Tabaco	Sí, No	Historia clínica

Tabla 7. Resumen de variables del estudio (1).

3.4.4. Parámetros de laboratorio:

Estos parámetros fueron determinados de rutina en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Río Hortega, asegurándose a lo largo de todo el periodo el control de calidad analítico y preanalítico recomendado por las sociedades científicas de Análisis Clínicos. Las variables de laboratorio incluidas en el estudio se muestran a continuación. Los instrumentos y, en su caso, las técnicas empleadas se resumen en la Tabla 8.

- ◆ Urea (mg/dl)
- ◆ Creatinina (mg/dl)
- ◆ Glucosa (mg/dl)
- ◆ Colesterol total (mg/dl)
- ◆ Triglicéridos (mg/dl)
- ◆ HDL-Colesterol (mg/dl)
- ◆ Bilirrubina Total (mg/dl)
- ◆ INR

Resumen de variables del estudio (2)		
Variable	Unidad	Técnica / Instrumentación
Glucosa	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Colesterol total	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Triglicéridos	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
HDL-Colesterol	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Urea	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Creatinina	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Hemoglobina	g/dl	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Bilirrubina Total	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
INR	-	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)

Tabla 8. Resumen de variables del estudio (2)

3.4.5. Síndrome metabólico

La variable Síndrome Metabólico y sus constituyentes fueron definidas de acuerdo con los criterios de armonización de Alberti et al (2), excepto en el factor obesidad. El Factor Obesidad fue definido por un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 30 kg/m², dado que la frecuente presencia de ascitis que presentan los pacientes cirróticos puede ser un sesgo para utilizar el perímetro de cintura, que es el criterio habitual para definir la obesidad (12, 13):

- Triglicéridos. Se definió la concentración de triglicéridos patológica cuando fue ≥ 150 mg/dl o en presencia de tratamiento específico.
- Colesterol-HDL. Se definió la concentración de Colesterol-HDL patológica cuando fue < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres, o en presencia de tratamiento específico.
- HTA. Se definió hipertensión cuando la TAS fue ≥ 130 y/o la TAD ≥ 85 mmHg, o había tratamiento antihipertensivo.
- Glucosa. Se definió la concentración de glucosa patológica cuando fue ≥ 100 mg/dl, o había tratamiento hipoglucemiante.
- Obesidad. Se definió cuando el IMC era superior a de 30 kg/m².
- SM. Se definió síndrome metabólico cuando el paciente presentó al menos 3 de los criterios anteriores, independientemente de las pérdidas en el diagnóstico de los factores individuales.

3.5. Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos en Excel para la recogida de datos y análisis básicos. El resto de los análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS para Windows® versión 15 en la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Río Hortega.

3.5.1. Recogida y tratamiento de datos

Para la recogida de los datos se confeccionó una base de datos en el programa Excel. Los datos fueron introducidos por una sola persona y revisados por un experto. Tras su depuración fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006). La pérdida de valores superior al 10% en una determinada variable se consideró como un posible sesgo del estudio (y se informará de ello).

3.5.2. Estadística descriptiva

La normalidad de las variables cuantitativas será establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal serán descritas como media \pm desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico. Por su parte, las variables cualitativas serán descritas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. Se calcularán los Intervalos de Confianza al 95% (IC95%) de los parámetros obtenidos y será informado el porcentaje de valores perdidos cuando éste sea $>15\%$. Finalmente, se utilizarán histogramas de frecuencia, barras de error (variables normales) o diagramas de cajas (variables no normales) para representar las variables cuantitativas y gráficos de barras o de sectores para las cualitativas.

3.5.3. Estadística inferencial

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizará la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud (más de 2 categorías), dependiendo de sus condiciones de aplicación (frecuencia esperada <5 en más del 20% de las casillas).

Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizará la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos, y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis, dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación (normalidad), para más de 2 grupos.

Para estudiar las diferencias entre medias relacionadas (basales frente a evolución) se utilizará la prueba t de Student para muestras relacionadas o la prueba de Wilcoxon, dependiendo de sus condiciones de aplicación (normalidad).

Se realizará un análisis de supervivencia de la variable mortalidad, incluyendo tablas de mortalidad (a 1, 5 y 10 años), curvas de supervivencia y el test de Kaplan-Meyer para comparar por los factores asociados a la mortalidad (y por los factores de interés) en el análisis bivariante.

Se realizará un análisis de regresión logística para explicar la variable SM a los 5 años, incluyendo en el mismo la edad, el sexo, las variables que resulten asociadas a la variable en estudio en el análisis bivariante y las que se consideren de interés para mejorar la información clínica del modelo.

El nivel de significación para todas las pruebas se considerará para una $p \leq 0,05$.

3.6. Aspectos éticos

Este trabajo se realizará siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013). Se cuenta con la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega-Área Oeste de Valladolid.

No es necesaria la obtención de un Consentimiento Informado para la participación en el estudio, dado que se trata de un estudio retrospectivo con recogida de datos de los archivos.

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

Este trabajo de investigación fue financiado parcialmente a través del Proyecto de Investigación "Incidencia del Síndrome Metabólico Postrasplante Hepático en Castilla y León, y su papel como factor de morbimortalidad", GRS666/B/11 de la Gerencia Regional de Salud de Castillay León.

3.7. Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica principal ha sido realizada en la base de datos MEDLINE a través de PubMed, recurso de acceso libre mantenido y desarrollado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (National Center for Biotechnology Information, NCBI), de la Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine, NLM) de los Estados Unidos, localizada en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH). La búsqueda inicial se planteó utilizando términos libres y la definitiva a través de términos controlados tomados del tesauro de MEDLINE, la base de datos MeSH. De los artículos recuperados fueron seleccionados los que aportaban la información más pertinente y relevante según criterio personal. Los límites de búsqueda no fueron considerados para trabajos históricos de referencia.

Además, se han realizado búsquedas secundarias en las bases de datos COCHRANE y EMBASE, utilizando las mismas estrategias, adaptadas a las características específicas de dichas bases.

La revisión bibliográfica ha sido realizada en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una idea del estado actual del tema, y el segundo con posterioridad al mismo, con el fin de priorizar los datos obtenidos y establecer modelos comparativos.

La revisión ha sido completada con trabajos localizados en las fuentes anteriores, la consulta de libros de texto actualizados de referencia en el tema tratado y la comunicación personal con expertos.

Todas las referencias fueron incluidas en una base de datos del programa de gestión de referencias bibliográficas Reference Manager / End Note. Para su redacción, se utilizó el denominado estilo Vancouver, recomendado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), cuyos Requerimientos de uniformidad para manuscritos, revisados en diciembre de 2014, pueden encontrarse en <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (acceso 07/07/2015), con ejemplos de las referencias más típicamente utilizadas en artículos científicos disponibles en http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html (acceso 07/07/2015).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.1.1. Por trasplantes realizados

La muestra estuvo constituida por 386 pacientes a los que se les realizó un total de 415 trasplantes hepáticos, que acuden a revisión a la consulta de Hepatología del Hospital Río Hortega de Valladolid.

4.1.1.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS: EDAD Y SEXO

La edad media de la población estudiada fue de $54,2 \pm 9,3$ años, con una mediana de 55 años y un rango de 20 a 69 años. La edad presentó una distribución no normal.

En cuanto a la distribución por sexos, 301 pacientes fueron varones (78%) y 85 mujeres (22%).

4.1.1.2. VARIABLES CLINICAS

4.1.1.2.1. Etiología

La mayoría de los trasplantes se realizaron por una cirrosis alcohólica (172 pacientes, 41,1%), en segundo lugar cirrosis hepática por VHC (122 pacientes, 29,1%), VHB (27 pacientes, 6,4%), cirrosis biliar primaria (20 pacientes, 4,8%), una miscelánea de indicaciones que incluyen un total de 45 pacientes (y supone el 10,7% de la muestra) y retrasplante hepático en 29 pacientes (6,9%). Esta distribución de etiologías se representa en la figura 8 y tabla 9.

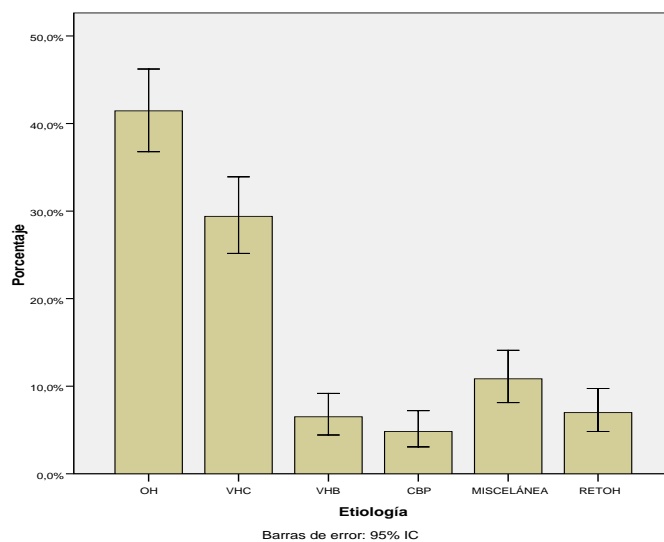


Figura 8. Etiología de los trasplantes realizados.

ETIOLOGÍA	N	%
Alcohol	172	41,1%
VHC	122	29,1%
VHB	27	6,4%
CBP	20	4,8%
ReTOH:	29	6,9%
- TAH	18	4,3%
- Incompatibilidad ABO	1	0,2%
- FPI	7	1,7%
- Recidiva enfermedad de base	3	0,7%
Miscelánea:	45	10,7%
- Budd-Chiari	3	0,7%
- Caroli	2	0,5%
- HAI	6	1,4%
- CEP	5	1,2%
- Criptogénica	8	1,9%
- Hemocromatosis	4	1%
- IHAG	8	1,9%
- Otras:	9	2,2%
VIH ¹	4	
PAF	1	
CES	1	
Adenomas	1	
HEG	1	
Déficit de A1AT	1	
TOTAL	415	100%

Tabla 9. Etiología de los trasplantes realizados. Indicaciones de retrasplante hepático (reTOH). TAH: trombosis de arteria hepática. FPI: fallo primario del injerto. Indicaciones de TOH del grupo miscelánea. PAF: Polineuropatía Amiloidótica Familiar. CES: colangitis esclerosante secundaria. HEG: hemangioendotelioma epiteloide gigante. A1AT: alfa-1-antitripsina. ¹Indicacion de TOH en pacientes VIH: 3 por VHC, 1 por HTP prehepática.

4.1.1.2.2. Indicación de trasplante

De los 415 trasplantes, fueron trasplantados por cirrosis descompensada (Child B-C) 215 pacientes (51,8%), 141 pacientes se trasplantaron por hepatocarcinoma (33,9%), 23 pacientes por fallo hepático fulminante (5,5%) y 36 pacientes fueron trasplantados por otras indicaciones (8,7%). Ver figura 9 y tabla 10.

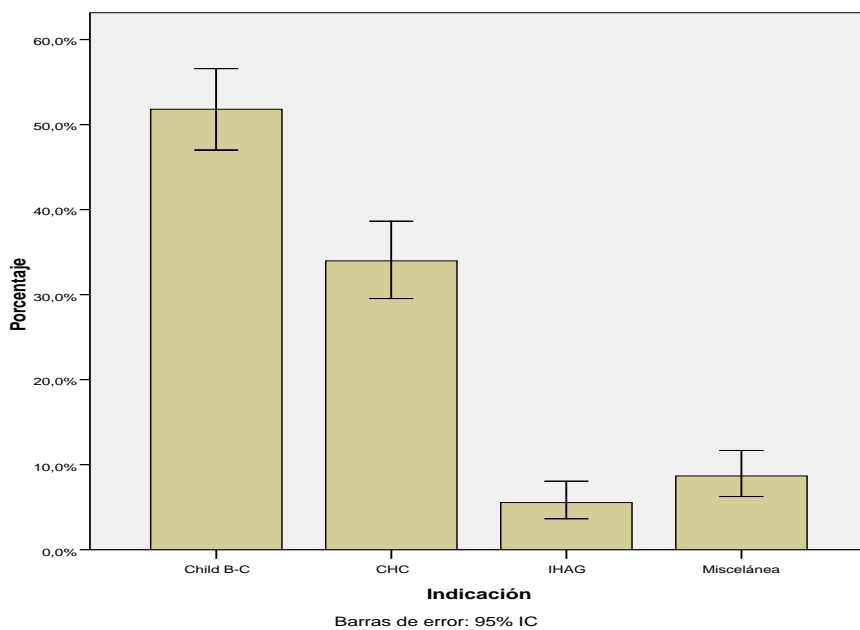


Figura 9. Indicaciones de trasplante hepático

	N	%
Child B-C	215	51,8%
CHC	141	34%
IHAG	23	5,5%
Otras indicaciones*	36	8,7%
	415	100%

Tabla 10. Indicaciones de trasplante hepático. * Se incluyen los retrasplante y las etiologías poco frecuentes

4.1.1.2.3. MELD

La puntuación media de MELD en el momento del trasplante fue de 13.8, con una mediana de 13 ± 4.9 ; presentando una distribución no normal. El valor mínimo fue de 5 y el valor máximo de 29.

4.1.1.2.4. HÁBITO TABAQUICO

En el momento de realizar el trasplante, 73 pacientes eran fumadores activos (18,9%), 134 exfumadores (34,7%) y 179 no habían fumado nunca (46,4%).

4.1.2. Por SM

4.1.2.1. Del SM basal (pretrasplante)

4.1.2.1.1. INTRODUCCIÓN

Para valorar la evolución del SMPT se han analizado 359 pacientes, que son aquellos a los que se les ha realizado un primer y único trasplante en nuestro centro. Por ello de los 415 trasplantes, hemos excluido los pacientes que precisaron un retrasplante: 27 pacientes trasplantados y retrasplantados en nuestro centro y 2 pacientes trasplantados en otros centros de España y retrasplantados en nuestro hospital.

En la tabla 11 se representan resumidos los resultados del peso (en kg), talla (en cm), índice de masa corporal (en Kg/m²), tensión arterial sistólica (en mm de Hg), tensión arterial diastólica (mm de Hg), glucosa (mg/dl), triglicéridos (mg/dl) y HDL-colesterol (mg/dl) basales de los pacientes previos al trasplante hepático.

	Media ± DE	Mediana	Rango
Peso (kg)	74 ± 13,6	72	44 - 123
Talla (cm)	166,4 ± 8,3	167	139 - 187
IMC (kg/m²)	26,7 ± 4,5	26,2	16,2 - 45,6
TAS (mm Hg)	119,5 ± 19,5	115	78 - 222
TAD (mm Hg)	72,8 ± 11,2	74	40 - 120
Glucemia (mg/dl)	107 ± 38,3	98	53 - 348
Triglicéridos (mg/dl)	104 ± 46	97	30 - 237
HDL-Colesterol (mg/dl)	64 ± 17	64	13 - 155

Tabla 11. Variables clínicas y analíticas pretrasplante

Los valores de talla e índice de masa corporal presentaron una distribución normal. En cambio las variables peso, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, triglicéridos, HDL-colesterol y glucemia presentaron distribución no normal.

4.1.2.1.2. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

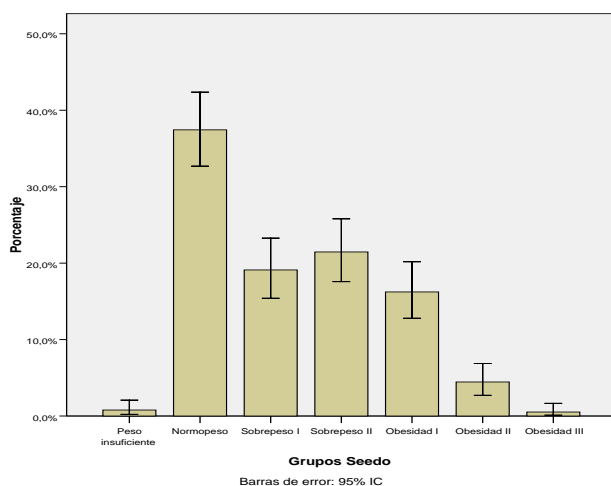
4.1.2.1.2.1. Peso y talla

El peso medio de los pacientes fue de $73,9 \pm 13,6$ Kg, con una distribución normal. En cuanto a la talla, la media fue de 166 ± 8 cm. Esta variable siguió una distribución no normal, con una mediana de 167 y rango de 139-187 cm.

4.1.2.1.2.2. Índice de masa corporal (IMC)

Los pacientes presentaron un IMC medio de $26,7 \pm 4,5$ Kg/m². Esta variable presentó una distribución no normal, con una mediana (rango) de 26,2 (16,2-45,5).

IMC según clasificación de la SEEDO: Según la clasificación de la SEEDO, el 19,7% (70 pacientes) de la población estudiada mostró sobrepeso grado I, el 20,9% (73 pacientes) sobrepeso grado II, el 16,2% (57 pacientes) obesidad grado I, el 4,5% (17 pacientes) obesidad grado II y el 0,5% (1 paciente) obesidad grado III (Figura 10 y Tabla 12).



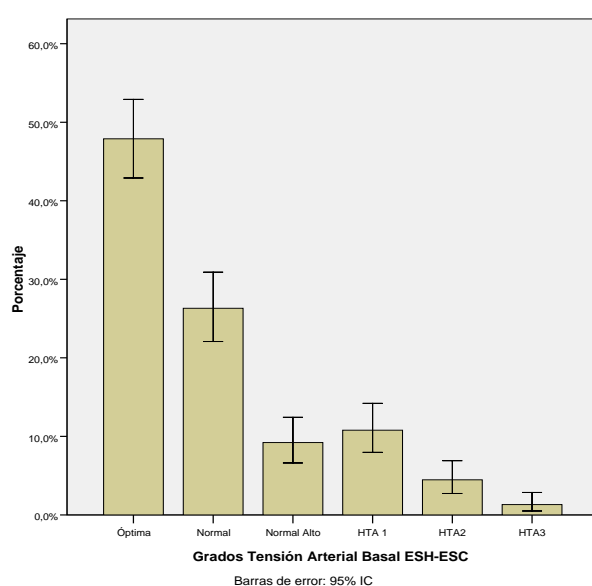
	N	%
Peso insuficiente	3	0,8%
Normopeso	134	37,4%
Sobrepeso I	70	19,7%
Sobrepeso II	73	20,9%
Obesidad I	57	16,2%
Obesidad II	17	4,5%
Obesidad III	1	0,5%
TOTAL	355	100%
TOTAL OBESIDAD (CRITERIO SM)	75	21,2%

Figura 10 y Tabla 12. Distribución del peso pretrasplante según la clasificación de la SEEDO e IMC como factor de SM pretrasplante

4.1.2.1.2.3. Tensión arterial.

La tensión arterial sistólica media fue de $119,5 \pm 19,5$ (mediana de 114 y rango de 78-222); mientras que la tensión arterial diastólica media fue de $72,8 \pm 11,2$ mm Hg (mediana de 74 y rango de 40-120).

Las cifras de tensión arterial fueron divididas según la clasificación de la ESH-ESC en óptima (47,6%), normal (26,6%), normal alto (9,2%), HTA1 (11,1%), HTA2 (4,5%), HTA3 (1,3%). Su distribución se representa en la figura 11 y tabla 13.



	N	%
Optima	167	47,3%
Normal	94	26,6%
Normal alto	32	9,2%
HTA 1	39	11,1%
HTA 2	16	4,5%
HTA 3	5	1,3%
Total	353	100%
TA ($\geq 130/85$ mmHg, según criterio SM)	60	16,6%
Criterio SM (TA)	108	30,5%

Figura 11 y Tabla 13. Grados de TA según ESH-ESC y TA como factor de SM pretrasplante

Se analizaron las cifras de tensión arterial sistólica basal, así como la presencia de tratamiento antihipertensivo: diuréticos, antagonistas de los canales del calcio, IECA, ARA-II, betabloqueantes y un grupo de miscelánea de antihipertensivos. Dado que muchos pacientes cirróticos están en tratamiento con diuréticos para control de la ascitis y con betabloqueantes para prevenir las complicaciones de la hipertensión portal, fueron excluidos dichos grupos de antihipertensivos.

Presentaron hipertensión arterial basal 60 pacientes (16,6% de la muestra) y 108 (30,5%) cumplieron criterios de HTA para el SM.

4.1.2.1.3. PARÁMETROS ANALITICOS

4.1.2.1.3.1. Glucemia

La cifra media de glucemia basal fue de 107 mg/dl, con desviación estándar de 38. El 25,1% de los pacientes (97 pacientes), presentaron cifras de glucemia mayores a 100 mg/dl, criterio para el diagnóstico de síndrome metabólico.

En la tabla 14 se representan las cifras de glucemia basal con desviación estándar, el porcentaje de glucemias mayores de 100 mg/dl, así como los pacientes en tratamiento antidiabético. Finalmente el número de pacientes que cumplen el factor de diabetes para el síndrome metabólico (glucemia basal > de 100 mg/dl y/o tratamiento hipoglucemiante).

Glucemia	107 ± 38,3 mg/dl
Glucemia > 100 mg/dl	90 (27,2%)
Antidiabéticos:	
- Orales	36 (9,5%)
- Insulina	43 (11,3%)
Criterio Síndrome Metabólico (glucemia)	121 (36,3%)

Tabla 14. Glucemia como factor de SM pretrasplante

4.1.2.1.3.2. Triglicéridos

La cifra media de triglicéridos fue de 104,5 ± 46 mg/dl.

En la tabla 15 se representan las cifras de triglicéridos basales, nivel de triglicéridos > 150 mg/dl (criterio para síndrome metabólico), el número de pacientes en tratamiento específico farmacológico y por último el número total de pacientes que cumple criterio de Hipertrigliceridemia para síndrome metabólico.

TRIGLICERIDOS	104 ± 46 mg/dl
Triglicéridos > 150 mg/dl	44 (14,1%)
Tratamiento farmacológico	1 (0,3%)
Criterio Síndrome Metabólico (TG)	45 (14,5%)
HDL-COLESTEROL	
- Hombres	64 ± 17 mg/dl
- Mujeres	64,3 ± 17,8 mg/dl
	60,7 ± 16,4 mg/dl
HDL-colesterol	38 (10,3%)
- Menor 40 mg/dl en mujeres	18/70 (25,7%)
- Menor 50 mg/dl en hombres	18/273 (6,6%)
Tratamiento farmacológico	5 (1,3%)
Criterio SM (HDL-colest)	39 (11,1%)

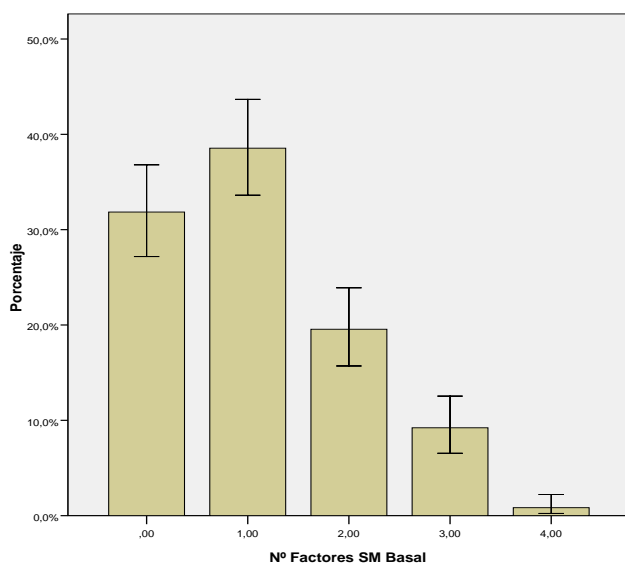
Tabla 15. Triglicéridos y HDL-colesterol como factores de SM pretrasplante.

4.1.2.1.3.3. Colesterol-HDL

La cifra media de colesterol-HDL fue de $63,6 \pm 17,5$ mg/dl. En la tabla 15 se representan los valores de HDL-colesterol separados por sexos, dado que el punto de corte para síndrome metabólico es diferente en varones y en mujeres. También se incluyen los pacientes en tratamiento con estatinas y finalmente el total de pacientes que cumple criterios de síndrome metabólico por niveles bajos de HDL-colesterol.

4.1.2.1.4. SÍNDROME METABÓLICO

Si utilizamos los criterios de la ATP (al menos 3 de los siguientes: obesidad, triglicéridos >150, HDL-colesterol <40 en varones o <50 en mujeres, TA \geq 130/85 y glucemia basal >100), cumplieron criterios de SM pretrasplante 36 pacientes (el 10% de la muestra) (Figura 12 y Tabla 16).



Factores	n	%
0	114	31,9%
1	138	38,5%
2	70	19,7%
3	33	9,2%
4	3	0,8%
5	0	0%
Total	358	100%
≥ 3 factores	36	10%

Figura 12 y Tabla 16. Número de criterios de SM pretrasplante

4.1.2.2. Del SM al año postrasplante

4.1.2.2.1. INTRODUCCIÓN.

La muestra estuvo formada por 319 pacientes de los que tenemos resultados al año postrasplante. En la tabla 17 se representan resumidos los resultados del peso, IMC, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, glucosa, triglicéridos y HDL basales de los pacientes al año del trasplante.

Los valores de peso e índice de masa corporal presentaron una distribución normal. En cambio las variables tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, triglicéridos, HDL-colesterol y glucemia presentaron distribución no normal.

	Media ± DE	Mediana	Rango
Peso (kg)	74 ± 14,1	73,5	42 - 121
IMC (kg/m²)	26,5 ± 4,5	26	15,9 - 43
TAS (mm Hg)	123 ± 10,7	120	98 - 166
TAD (mm Hg)	76,4 ± 7,9	80	50 - 100
Glucemia (mg/dl)	112,2 ± 38,6	103	51 - 338
Triglicéridos (mg/dl)	141,2 ± 83,4	123	11 - 601
HDL-Colesterol (mg/dl)	58,6 ± 22,5	55	9 - 15

Tabla 17. Variables clínicas y analíticas al año postrasplante

4.1.2.2.2. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

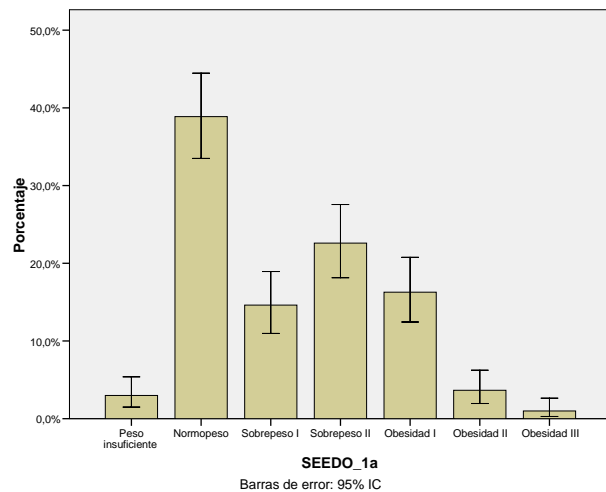
4.1.2.2.2.1. Peso

El peso medio de los pacientes al año postrasplante fue de 74 ± 14,1 Kg, con una distribución normal.

4.1.2.2.2.2. Índice de masa corporal (IMC)

Los pacientes presentaron un IMC medio de 26,5 ± 4,6 Kg/m². Esta variable presentó una distribución no normal, con una mediana (rango) de 26 (15,9-43).

IMC según clasificación de la SEEDO: Según la clasificación de la SEEDO que se aplicó a 302 pacientes, el 14,3% (44 pacientes) de la población estudiada mostró sobrepeso grado I, el 22,8% (70 pacientes) sobrepeso grado II, el 16,3% (50 pacientes) obesidad grado I, el 3,9% (12 pacientes) obesidad grado II y el 1,3% (4 pacientes) obesidad grado III (tabla 28 y figura 26).



	N	%
Peso insuficiente	9	3,0%
Normopeso	117	38,9%
Sobrepeso I	44	14,6%
Sobrepeso II	68	22,6%
Obesidad I	49	16,3%
Obesidad II	11	3,7%
Obesidad III	3	0,9%
TOTAL	302	100%
TOTAL OBESIDAD (CRITERIO SM)	63	20,9%

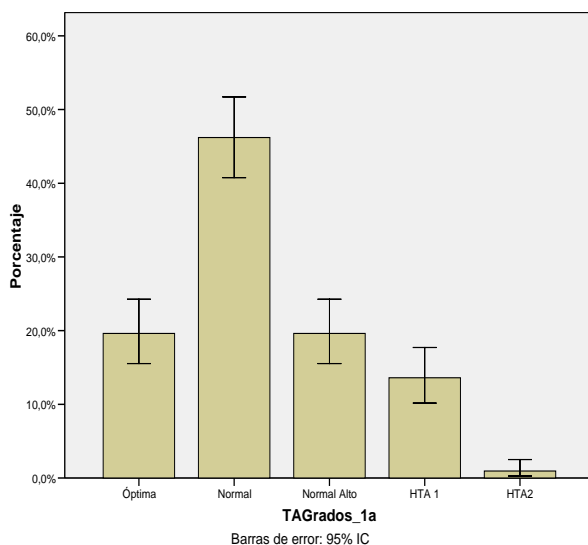
Figura 13 y Tabla 18. Rangos IMC (Clasificación SEEDO), frecuencia de obesidad e IMC como factor de SM al año postrasplante

4.1.2.2.2.3. Tensión arterial

La tensión arterial sistólica media fue de $123 \pm 10,7$ (mediana de 120 y rango de 98-166); mientras que la tensión arterial diastólica media fue de $76,4 \pm 7,9$ (mediana de 80 y rango de 50-100).

Las cifras de tensión arterial fueron divididas según la clasificación de la ESH-ESC en óptima (el 19,4%), normal (46,8%), normal alto (19,4%), HTA1 (13,5%), HTA2 (0,9%). No hubo pacientes con HTA3. Su distribución se representa en la figura 14 y tabla 19.

Se analizaron las cifras de tensión arterial sistólica basal, así como en la presencia de tratamiento antihipertensivo (diuréticos, antagonistas de los canales del calcio, IECA, ARA-II, betabloqueantes y un grupo de miscelánea de antihipertensivos). Cumplieron criterio de TA para el SM el 63,1% de la muestra (200 pacientes).



	N	%
Óptima	62	19,4%
Normal	149	46,8%
Normal alto	62	19,4%
HTA I	43	13,5%
HTA II	3	0,9%
HTA III	0	0%
Total	319	100%
TA ($\geq 130/85$ mmHg, según criterio SM)	108	34,2%
Criterio SM (TA)	200	63,1%

Figura 14 y Tabla 19. Grados de TA según ESH-ESC y TA como factor de SM al año postrasplante

4.1.2.2.3. PARÁMETROS ANALÍTICOS

4.1.2.2.3.1. Glucemia

La cifra media de glucemia al año post-TH fue de 112,2 mg/dl \pm 38,6 mg/dl. Entre ellos, 116 pacientes (36,4%), presentaron cifras de glucemia mayores a 100 mg/dl, criterio para el diagnóstico de síndrome metabólico.

En la tabla 20 se representan las cifras de glucemia con desviación estándar, el porcentaje de glucemias mayores de 100 mg/dl, así como los pacientes en tratamiento antidiabético. Finalmente el número de pacientes que cumplen el factor de diabetes para el síndrome metabólico (glucemia basal > 100 mg/dl y/o tratamiento hipoglucemiante).

Glucemia basal	112,2 ± 38,6 mg/dl
Glucemia > 100 mg/dl	116 (36,4%)
Antidiabéticos:	
- Orales	28 (8,8%)
- Insulina	61 (19,1%)
Criterio Síndrome Metabólico (glucemia)	151 (47,3%)

Tabla 20. Glucemia al año postrasplante como factor de SM

4.1.2.2.3.2. Triglicéridos

La cifra media de triglicéridos al año post-TH fue de 141,2 ± 83,4 mg/dl. En la tabla 21 se representan las cifras de triglicéridos, nivel de triglicéridos > 150 mg/dl (criterio para SM), el número de pacientes en tratamiento farmacológico y por último el número total de pacientes que cumple criterio de Hipertrigliceridemia para síndrome metabólico.

TRIGLICERIDOS	141,2 ± 83,4 mg/dl
Triglicéridos > 150 mg/dl	107 (33,5%)
Tratamiento farmacológico	2 (0,6%)
Criterio Síndrome Metabólico (TG)	107 (33,5%)
HDL-COLESTEROL	58,6 ± 22,5 mg/dl
HDL-colesterol	51/215 (23,7%)*
Tratamiento farmacológico	20 (6,3%)*
Criterio SM (HDL-colesterol)	67/215 (30,7%)*

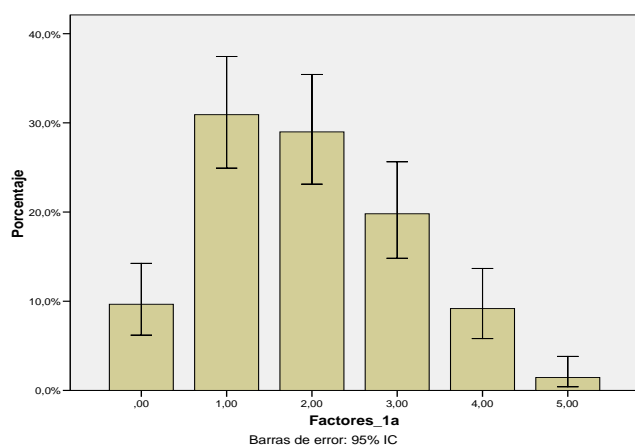
Tabla 21. Triglicéridos y HDL-colesterol como factores de SM postrasplante. * Los cálculos se han realizado sobre un total de 215 pacientes de los que se dispone de niveles de HDL-colesterol (de los 319 posibles), lo que supone una pérdida de 32,6% de datos.

4.1.2.2.3.3. Colesterol-HDL

La cifra media de colesterol-HDL fue de $58,6 \pm 22,5$ mg/dl de desviación estándar. Asimismo en la tabla 21 se incluyen los pacientes en tratamiento con estatinas y finalmente el total de pacientes que cumple criterios para SM por niveles bajos de HDL-colesterol.

4.1.2.2.4. SÍNDROME METABÓLICO

Si utilizamos los criterios de la ATP (al menos 3 de los siguientes: obesidad, triglicéridos >150 , HDL <40 en varones o <50 en mujeres, TA $\geq 130/85$ y glucemia basal >100), cumplieron criterios de SM 63 pacientes (30,4% de la muestra). Figura 15 y Tabla 22.



Factores	n	%
0	20	9,7%
1	64	30,9%
2	60	29,0%
3	41	19,8%
4	19	9,2%
5	3	1,4%
Total	207*	100%
≥ 3 factores	63	30,4%

Figura 15 y Tabla 22. Número de criterios de SM al año postrasplante. * Los cálculos se han realizado sobre un total de 207 pacientes de los que se dispone de todos los factores de SM (de los 319 posibles), lo que supone una pérdida de 35,1% de datos.

4.1.2.2.5. INMUNOSUPRESIÓN AL AÑO POSTRASPLANTE

En la tabla 23 se representa la inmunosupresión de los pacientes al año postrasplante.

Immunosupresión	N	%	Immunosupresión	N	%
FK	105	33%	FK	207	65%
FK+MMF	102	32%	CyA	60	18,7%
CyA	22	6,8%	mTOR	52	16,3%
CyA+MMF	38	11,9%	Total	319	100%
mTOR	21	6,6%			
mTOR+ICN	23	7,2%			
mTOR+MMF	8	2,5%			
Total	319	100%			

Tabla 23. Inmunosupresión al año postrasplante

4.1.2.3. Del SM al quinto año postrasplante

4.1.2.3.1. INTRODUCCIÓN

La muestra estuvo formada por 204 pacientes de los que tenemos resultados al quinto año postrasplante.

En la tabla 24 se representan resumidos los resultados del peso, IMC, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, glucosa, triglicéridos y HDL basales de los pacientes al quinto año postrasplante. De ellos, los valores de peso e IMC presentaron una distribución normal. En cambio las variables tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, triglicéridos, HDL-colesterol y glucemia presentaron distribución no normal.

	Media ± DE	Mediana	Rango
Peso (kg)	76,3 ± 14,6	75	45 - 123
IMC (kg/m ²)	27,6 ± 4,9	27	16,9 - 42,9
TAS (mm Hg)	121,9 ± 9,4	120	90 - 160
TAD (mm Hg)	77,8 ± 6,9	80	50 - 100
Glucemia (mg/dl)	117,4 ± 43,5	104	64 - 385
Triglicéridos (mg/dl)	136,2 ± 76,7	118	34 - 509
HDL-Colesterol (mg/dl)	61,5 ± 28,8	53	11 - 186

Tabla 24. Variables clínicas y analíticas al quinto año postrasplante

4.1.2.3.2. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

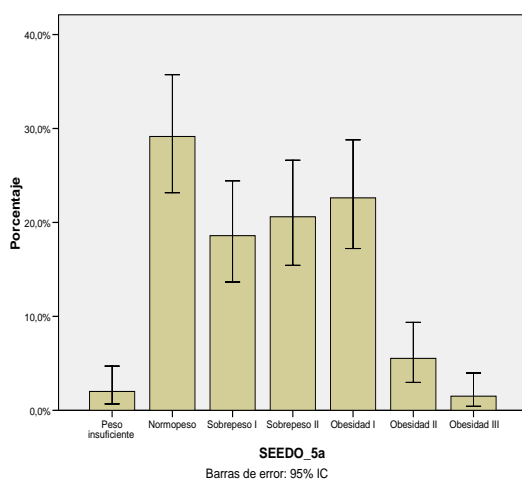
4.1.2.3.2.1. Peso

El peso medio de los pacientes al quinto año postrasplante fue de 76,3 ± 14,6 Kg, con una distribución normal.

4.1.2.3.2.2. Índice de masa corporal (IMC)

Los pacientes presentaron un IMC medio de 27,6 ± 4,9. Esta variable presentó una distribución no normal, con una mediana (rango) de 27 (16,9-42,9).

IMC según clasificación de la SEEDO: Según la clasificación de la SEEDO, aplicada a 199 pacientes, el 18,6% (37 pacientes) de la población estudiada mostró sobrepeso grado I, el 20,6% (41 pacientes) sobrepeso grado II, el 22,6% (45 pacientes) obesidad grado I, el 5,5% (11 pacientes) obesidad grado II y el 1,5% (2 pacientes) obesidad grado III (Figura 16 y Tabla 25).



	N	%
Peso insuficiente	4	2%
Normopeso	58	29,1%
Sobrepeso I	37	18,6%
Sobrepeso II	41	20,6%
Obesidad I	45	22,6%
Obesidad II	11	5,5%
Obesidad III	3	1,4%
TOTAL	199	100%
TOTAL OBESIDAD (CRITERIO SM)	59	29,5%

Figura 16 y Tabla 25. Distribución del peso al quinto año postrasplante (clasificación SEEDO), frecuencia de obesidad e IMC como factor de SM al quinto año postrasplante.

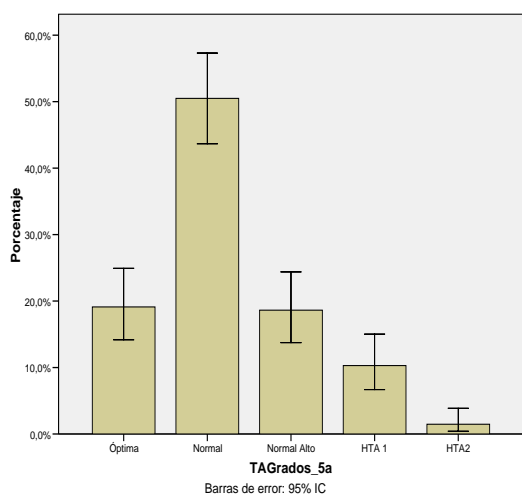
4.1.2.3.2.3. Tensión arterial

La tensión arterial sistólica media fue de $121,9 \pm 9,4$ (mediana de 120 y rango de 90-160); mientras que la tensión arterial diastólica media fue de $77,8 \pm 6,9$ (mediana de 80 y rango de 50-100).

Las cifras de tensión arterial fueron divididas según la dosificación de la ESH-ESC en óptima (el 19,1% de la muestra), normal (50,5%), normal alto (18,6%), HTA1 (10,3%), HTA2 (1,5%). No hubo pacientes con HTA3.

Se analizaron las cifras de tensión arterial sistólica basal, así como en la presencia de tratamiento antihipertensivo (diuréticos, antagonistas de los canales del calcio, IECA, ARA-II, betabloqueantes y un grupo de miscelánea de antihipertensivos).

En la figura 17 y tabla 26 se representan los pacientes con criterios de síndrome metabólico para el factor hipertensión arterial ($\geq 130/85$). Presentaron HTA como criterio de SM 123 pacientes (60,6% de la muestra).



	N	%
Óptima	39	19,1%
Normal	103	50,5%
Normal alto	38	18,6%
HTA I	21	10,3%
HTA II	3	1,5%
HTA III	0	0%
Total	204	100%
TA ($\geq 130/85$ mmHg, según criterio SM)	64	30,4%
CRITERIO SM (TA)	123	60,6%

Figura 17 y Tabla 26. Grados de TA según ESH-ESC y TA como factor de SM al quinto año postrasplante

4.1.2.3.3. PARÁMETROS ANALITICOS

4.1.2.3.3.1. Glucemia

La cifra media de glucemia fue de $117,4 \pm 43,5$ mg/dl. El 39,4% de los pacientes (80 pacientes), presentaron cifras de glucemia mayores a 100 mg/dl, criterio para el diagnóstico de síndrome metabólico.

En la tabla 27 se representan las cifras de glucemia basal con desviación estándar, el porcentaje de glucemias mayores de 100 mg/dl, así como los pacientes en tratamiento antidiabético. Finalmente el número de pacientes que cumplen el factor de diabetes para el SM (glucemia basal > de 100 mg/dl y/o tratamiento hipoglucemiante).

Glucemia	117,4 ± 43,5 mg/dl
Glucemia > 100 mg/dl	80 (39,4%)
Antidiabéticos:	
- Orales	24 (11,8%)
- Insulina	32 (15,8%)
Criterio Síndrome Metabólico (glucemia)	89 (44,1%)

Tabla 27. Glucemia al quinto año postrasplante como factor de SM

4.1.2.3.3.2. Triglicéridos

La cifra media de triglicéridos fue de 136,2 ± 76,7 mg/dl (figura 43). En la tabla 28 se representan las cifras de triglicéridos basales, nivel de triglicéridos > 150 mg/dl (criterio para síndrome metabólico), el número de pacientes en tratamiento específico farmacológico y por último el número total de pacientes que cumple criterio de hipertrigliceridemia para síndrome metabólico.

TRIGLICERIDOS	136,2 ± 76,7 mg/dl
Triglicéridos > 150 mg/dl	68 (33,5%)
Tratamiento farmacológico	6 (3%)
Criterio Síndrome Metabólico (TG)	70 (34,7%)
HDL-COLESTEROL	61,5 ± 28,8 mg/dl
HDL-colesterol	39 (21,7%)*
Tratamiento farmacológico	27 (13,3%)*
Criterio SM (HDL-colest)	60 (33,3%)*

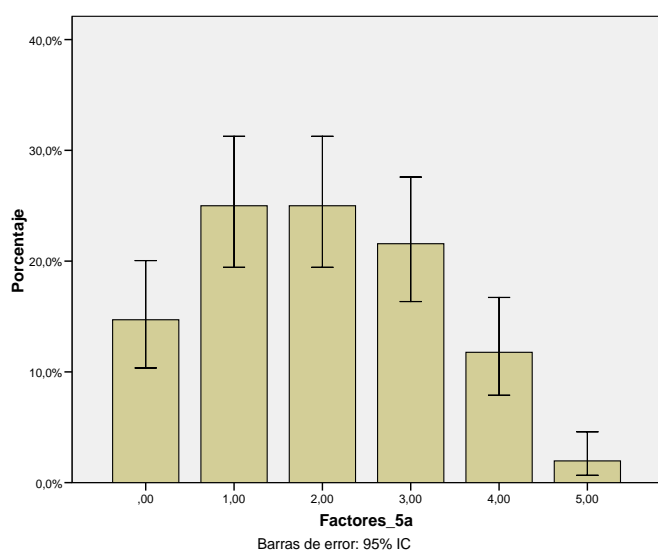
Tabla 28. Triglicéridos y HDL-colesterol al quinto año postrasplante como factor de SM. *Los cálculos se han realizado sobre un total de 180 pacientes de los que se dispone de niveles de HDL-colesterol (de los 204 posibles), lo que supone una pérdida de 11,8% de datos.

4.1.2.3.3. Colesterol-HDL

La cifra media de colesterol-HDL fue de $61,5 \pm 28,8$ mg/dl. Asimismo en la tabla 28 se incluyen los pacientes en tratamiento con estatinas y finalmente el total de pacientes que cumple criterios por síndrome metabólico por niveles bajos de HDL-colesterol.

4.1.2.3.4. SÍNDROME METABÓLICO

Si utilizamos los criterios de la ATP (al menos 3 de los siguientes: obesidad, triglicéridos >150, HDL-colesterol <40 en varones o <50 en mujeres, TA \geq 130/85 y glucemia basal >100), cumplieron criterios de SM 67 pacientes (38,1% de la muestra). Figura 18 y Tabla 29.



Factores	n	%
0	25	14,4%
1	41	23,3%
2	43	24,4%
3	42	23,9%
4	21	11,9%
5	4	2,3%
Total	176*	100%
≥ 3 factores	67	38,1%

Figura 18 y Tabla 29. Número de criterios de SM al quinto año postrasplante. . * Los cálculos se han realizado sobre un total de 176 pacientes de los que se dispone de todos los factores de SM (de los 204 posibles), lo que supone una pérdida de 13,7% de datos.

4.1.2.3.5. INMUNOSUPRESIÓN AL QUINTO AÑO POSTRASPLANTE

En la siguiente tabla se representa la inmunosupresión de los pacientes al quinto año postrasplante (Tabla 30).

Inmunosupresión	N	%
FK	74	36,3%
FK+MMF	64	31,3%
CyA	14	6,9%
CyA+MMF	22	10,8%
mTOR	22	10,8%
mTOR+ICN	7	3,4%
mTOR+MMF	1	0,5%
Total	204	100%

Inmunosupresión	N	%
FK	138	67,6%
CyA	36	17,7%
mTOR	30	14,7%
Total	204	100%

Tabla 30. Inmunosupresión al quinto año postrasplante.

4.1.2.4. Del SM al décimo año postrasplante

4.1.2.4.1. INTRODUCCIÓN

La muestra estuvo formada por 71 pacientes de los que tenemos resultados al décimo año postrasplante.

En la tabla 31 se representan los resultados de los mismos parámetros de los anteriores periodos de los pacientes al décimo año postrasplante. Los valores de peso, índice de masa corporal y HDL-colesterol presentaron una distribución normal. En cambio las variables tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, triglicéridos y glucemia presentaron distribución no normal.

	Media ± DE	Mediana	Rango
Peso (kg)	80,9 ± 17,6	79	55 - 137
IMC (kg/m²)	29,5 ± 6,0	28,4	18,9 – 48,5
TAS (mm Hg)	120,4 ± 15,7	120	110 - 145
TAD (mm Hg)	78,3 ± 6,4	80	60 - 95
Glucemia (mg/dl)	119,5 ± 44,8	104	67 - 298
Triglicéridos (mg/dl)	152,3 ± 135,7	121	44 - 900
HDL-Colesterol (mg/dl)	58,5 ± 21,1	55	24 - 137

Tabla 31. Variables clínicas y analíticas al décimo años postrasplante

4.1.2.4.2. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

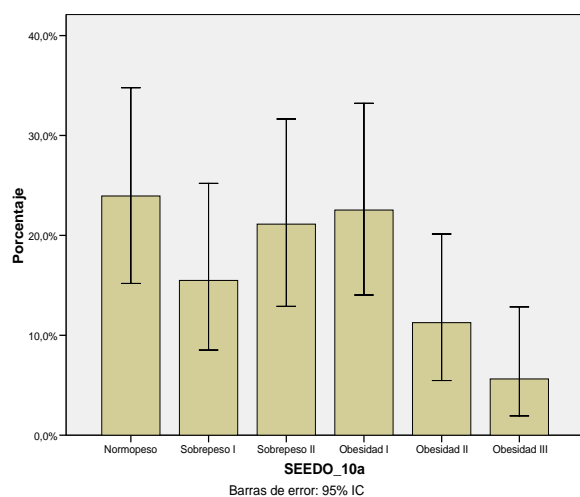
4.1.2.4.2.1. Peso

El peso medio de los pacientes al 10^o año postrasplante fue de 80,9 ± 17,6 Kg, con una distribución normal.

4.1.2.4.2.2. IMC a los 10 años

Los pacientes presentaron un IMC medio de 29,5 ± 6,1 Kg/m². Esta variable presentó una distribución normal, con una mediana (rango) de 28,4 (18,9-48,5).

IMC según clasificación de la SEEDO. Según la clasificación de la SEEDO, que se aplicó a la totalidad de los 71 pacientes, el 15,5% (11 pacientes) de la población mostró sobrepeso grado I, el 21,1% (15 pacientes) sobrepeso grado II; mientras que el 22,5% (16 pacientes) obesidad grado I, el 11,3% (8 pacientes) obesidad grado II y el 5,6% (4 pacientes) obesidad grado III (figura 19 y tabla 32).



	N	%
Peso insuficiente	0	0%
Normopeso	17	23,9%
Sobrepeso I	11	15,5%
Sobrepeso II	15	21,1%
Obesidad I	16	22,5%
Obesidad II	8	11,3%
Obesidad III	4	5,6%
TOTAL	71	100%
TOTAL OBESIDAD (CRITERIO SM)	28	39,4%

Figura 19 y Tabla 32. Distribución del peso al décimo año postrasplante (clasificación SEEDO), frecuencia de obesidad e IMC como factor de SM al décimo año postrasplante.

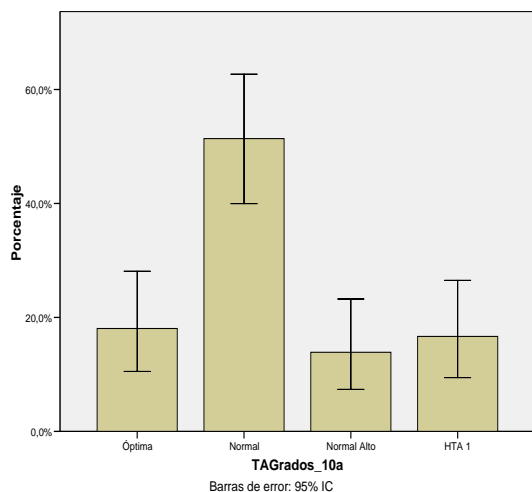
4.1.2.4.2.3. Tensión arterial

La tensión arterial sistólica media fue de $120,4 \pm 15,7$ (mediana de 120 y rango de 110-145); mientras que la tensión arterial diastólica media fue de $78,2 \pm 6,4$ (mediana de 80 y rango de 60-95).

Se analizaron las cifras de tensión arterial sistólica basal, así como en la presencia de tratamiento antihipertensivo (diuréticos, antagonistas de los canales del calcio, IECA, ARA-II, betabloqueantes y un grupo de miscelánea de antihipertensivos, tabla 55).

Las cifras de tensión arterial fueron divididas según la dosificación de la ESH-ESC en óptima (el 18,1% de la muestra), normal (51,4%), normal alto (13,9%) y HTA1 (16,7%). No hubo pacientes con HTA2 ni HTA3. Su distribución se representa en la figura 20 y tabla 33, así como los pacientes con criterios de SM para el factor HTA

($\geq 130/85$), y/o en tratamiento antihipertensivo y su distribución. Presentaron HTA como criterio de SM 49 pacientes (68,1% de la muestra).



	N	%
Optima	13	18,3%
Normal	36	50,7%
Normal alto	10	14,1%
HTA I	12	16,9%
HTA II	0	0%
HTA III	0	0%
Total	71	100%
TA ($\geq 130/85$ mmHg, según criterio SM)	22	30,6%
CRITERIO SM (TA)	49	68,1%

Figura 20 y Tabla 33. Grados de TA según ESH-ESC y TA como factor de SM al décimo año postrasplante

4.1.2.4.3. PARÁMETROS ANALITICOS

4.1.2.4.3.1. Glucemia

La cifra media de glucemia fue de $119,5 \pm 44,8$ mg/dl. El 40,3% de los pacientes (29 pacientes), presentaron cifras de glucemia mayores a 100 mg/dl, criterio para el diagnóstico de SM.

En la tabla 34 se representan las cifras de glucemia basal con desviación estándar, el porcentaje de glucemias mayores de 100 mg/dl, así como los pacientes en tratamiento antidiabético. Finalmente el número de pacientes que cumplen el factor de diabetes para el síndrome metabólico (glucemia basal $>$ de 100 y/o tratamiento hipoglucemiante).

Glucemia	119,5 ± 38,3 mg/dl
Glucemia > 100 mg/dl	29 (40,3%)
Antidiabéticos:	
- Orales	9 (12,5%)
- Insulina	13 (18,1%)
Criterio Síndrome Metabólico (glucemia)	34 (47,2%)

Tabla 34. Glucemia como factor de SM al décimo año postrasplante

4.1.2.4.3.2. Triglicéridos

La cifra media de triglicéridos fue de 152,3 ± 135,7 mg/dl. En la tabla 35 se representan las cifras de TG basales, nivel de TG > 150 mg/dl (criterio para SM), el número de pacientes en tratamiento específico farmacológico y por último el número total de pacientes que cumple criterio de Hipertrigliceridemia para SM.

TRIGLICERIDOS	152,3 ± 135,7 mg/dl
Triglicéridos > 150 mg/dl	23 (31,9%)
Tratamiento farmacológico	3 (4,2%)
Criterio Síndrome Metabólico (TG)	26 (36,6%)
HDL-COLESTEROL	58,5 ± 21,1 mg/dl
HDL-colesterol	15 (21,7%)
Tratamiento farmacológico	19 (26,4%)
Criterio SM (HDL-colest)	29 (40,8%)

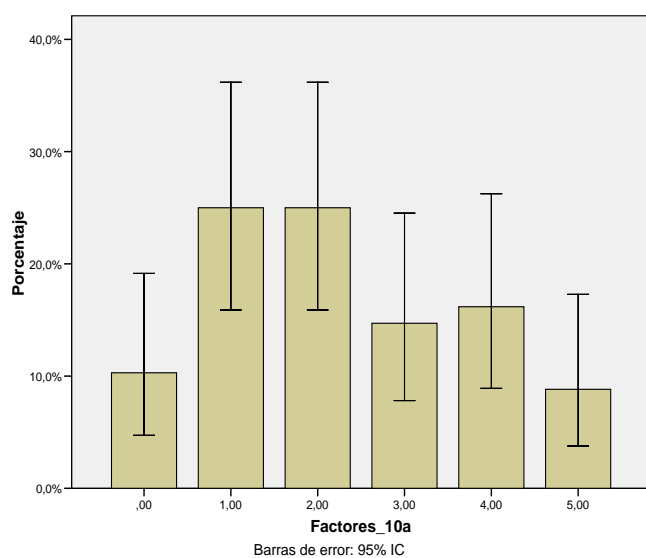
Tabla 35. Triglicéridos y HDL-colesterol como factores de SM al décimo año postrasplante

4.1.2.4.3.3. Colesterol-HDL

La cifra media de colesterol HDL fue de $58,5 \pm 21,1$ mg/dl. Asimismo en la tabla 35 se incluyen los pacientes en tratamiento con estatinas y finalmente el total de pacientes que cumple criterios por síndrome metabólico por niveles bajos de colesterol-HDL.

4.1.2.4.4. SÍNDROME METABÓLICO

Si utilizamos los criterios de la ATP (al menos 3 de los siguientes: obesidad, triglicéridos >150 , HDL <40 en varones o <50 en mujeres, TA $\geq 130/85$ y glucemia basal >100), cumplieron criterios de SM 27 pacientes (39,7% de la muestra). Figura 21 y Tabla 36.



Factores	n	%
0	7	10,3%
1	17	25%
2	17	25%
3	10	14,7%
4	11	16,2%
5	6	8,8%
Total	68	100%
≥ 3 factores	27	39,7%

Figura 21 y Tabla 36. Número de criterios de SM al décimo año postrasplante

4.1.2.4.5. INMUNOSUPRESION AL DECIMO AÑO POSTRASPLANTE

En la tabla 37 se representan las pautas de inmunosupresión de los pacientes al décimo año post-TH.

Inmunosupresión	N	%	Inmunosupresión	N	%
FK	22	31%	FK	40	56,3%
FK+MMF	18	25,4%	CyA	18	25,4%
CyA	11	15,5%	mTOR	13	18,3%
CyA+MMF	7	9,9%	Total	71	100%
mTOR	9	12,7%			
mTOR+ICN	3	4,2%			
mTOR+MMF	1	1,4%			
Total	71	100%			

Tabla 37. Inmunosupresión al décimo año postrasplante.

4.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

4.2.1. Estadística inferencial por edad

4.2.1.1. Por edad: trasplantes realizados

Al considerar la edad en los grupos según la etiología de la hepatopatía, motivo del trasplante, la diferencia de medias de edad presentó significación estadística ($p < 0,005$). El grupo de mayor edad fue el de etiología etílica seguida del VHC (Tabla 38).

	N	Media de edad	Desv. típica	Mínimo	Máximo
OH	172	56,8	6,6	37	69
VHC	122	54,4	8,0	35	69
VHB	27	50,1	13,1	21	64
CBP	20	53,1	9,6	31	67
MISCELÁNEA	45	47,1	13,6	20	69
RETOH	29	53,7	11,8	20	67
Total	415	54,2	9,5	20	69

Tabla 38. Diferencias de edad según la etiología ($p < 0,005$)

Según la indicación de los trasplantes realizado, la diferencia de medias de edad presentó asimismo significación estadística ($p < 0,005$). La indicación de TOH con mayor edad fue el CHC, siendo el de menor edad la indicación de IHAG (tabla 39).

INDICACIÓN	N	Media	DE
Child B-C	215	53,6	8,5
CHC	141	57,3	7,6
IHAG	23	43,2	13,9
Miscelánea	36	52,6	12,1
Total	415	54,2	9,5

Tabla 39. Diferencias de edad según la indicación ($p < 0,005$)

En cambio, las medias de la edad según el sexo, no mostraron diferencias estadísticamente significativas, siendo de $53,2 \pm 10,5$ en las mujeres y de $54,5 \pm 8,9$ en los hombres ($p = 0,271$).

Teniendo en cuenta la mediana de la muestra (54 años), se han creado dos grupos de edad para la valoración de los datos de la puntuación MELD, datos de laboratorio, antropométricos, clínicos y biológicos del SM: menores de 55 e igual o mayor de 55 años.

Las diferencias en la puntuación MELD entre ambos grupos de edad presentó significación estadística (tabla 40).

Edad (años)	N (%)	Media	DE	Mínimo	Máximo
<55 años	104 (50,98%)	14,7	4,9	6	28
≥55 años	100 (49,02%)	12,9	4,7	5	29

Tabla 40. Diferencias en el MELD según los grupos de edad ($p < 0,005$)

4.2.1.2. Por edad: SM basal (pretrasplante)

En la tabla 41 se muestran las diferencias en el peso, talla, IMC, TAS, TAD, glucemia, triglicéridos y HDL-colesterol según grupos de edad. En los grupos de mayor edad se observaron de forma significativa valores mayores para talla, IMC, TAS, TAD y glucemia. De los 359 pacientes analizados, 167 (46,5%) eran menores de 55 años y 195 (53,5%) eran mayores de 55 años.

	<55 años	≥55 años	p
Peso (kg)	73,6 ± 13,9	74,3 ± 13,3	0,644
IMC (kg/m²)	25,8 ± 4,5	27,5 ± 4,4	0,001
TAS (mm Hg)	168,9 ± 7,1	164,3 ± 8,6	0,001
TAD (mm Hg)	115,8 ± 15,4	122,7 ± 22,0	0,001
Glucemia (mg/dl)	71,4 ± 10,8	74,0 ± 11,4	0,024
Triglicéridos (mg/dl)	101,0 ± 30,2	112,2 ± 43,6	0,003
HDL-Colesterol (mg/dl)	101,6 ± 43,3	107,1 ± 48,3	0,244
Peso (kg)	62,5 ± 16,1	64,5 ± 18,5	0,274

Tabla 41. Diferencias en los parámetros más importantes según los grupos de edad

Se muestran en la tabla 42 las diferencias en los factores del SM según grupos de edad, apareciendo frecuencias significativamente más altas en la HTA, DM, hipertrigliceridemia y presencia de SM en los grupos de mayor edad:

	<55 años	≥55 años	p
Obesidad	28 (17%)	47 (24,7%)	0,074
HTA	34 (20,7%)	74 (38,9%)	0,001
Diabetes	40 (26,8%)	81 (44%)	0,001
Hipertrigliceridemia	20 (13,8%)	25 (14,8%)	0,801
Niveles bajos HDL-Colesterol	20 (12,9%)	19 (10,1%)	0,417
Síndrome metabólico	11 (7%)	25 (13,4%)	0,050

Tabla 42. Diferencias en los factores de SM según los grupos de edad

En la tabla 43 se representan las diferencias en la distribución de los grupos SEEDO en los dos grupos de edad, predominando el normopeso en el grupo de menor edad y el sobrepeso en el de mayor edad, en ambos casos con significación estadística.

	<55 años	≥55 años
Insuficiente	2 (1,2%)	1 (0,5%)
Normopeso	80 (48,5%)	54 (28,4%)
Sobrepeso I	31 (18,8%)	39 (20,5%)
Sobrepeso II	24 (14,5%)	49 (25,8%)
Obesidad I	22 (13,3%)	35 (18,4%)
Obesidad II	5 (3%)	12 (6,3%)
Obesidad III	1 (0,6%)	0 (0%)

Tabla 43. Distribución de peso (SEEDO) en los dos grupos de edad (p=0,003)

En la tabla 44 se muestran las diferencias en la distribución de los grupos de TA según los dos grupos de edad, observando un predominio de normotensos en el grupo de edad inferior y de HTA en los de edad superior, con significación estadística. Considerando los criterios de HTA en el contexto de SM, se representan los resultados, observando diferencias significativas a favor de los pacientes con mayor edad.

	<55 años	≥55 años	P
Óptima	88 (54%)	79 (41,6%)	0,003
Normal	47 (28,8%)	47 (24,7%)	
Normal-alto	8 (4,9%)	24 (12,6%)	
HTA I	17 (10,4%)	22 (11,6%)	
HTA II	2 (1,2%)	14 (7,4%)	
HTA III	1 (0,6%)	4 (2,1%)	
TA ≥130/85 (según SM)	28 (17,2%)	64 (33,7%)	0,001
HTA - criterio SM	34 (20,7%)	74 (38,9%)	0,001

Tabla 44. Distribución de los grupos y criterios de TA en los dos grupos de edad

Igualmente, el número y porcentaje de pacientes con glucemia elevada fue significativamente superior en los grupos de mayor edad; que además precisaron más frecuentemente tratamiento antidiabético (tabla 46).

El número y porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia no mostró diferencias significativas entre los dos grupos de edad; ni en cuanto a los que presentaban bajos niveles de HDL-colesterol. Un paciente recibía tratamiento con fibratos en el grupo de menor edad y ninguno en el de mayor edad; mientras que respecto a los niveles de HDL-colesterol, había 2 pacientes en el grupo de menores de 55 años y 1 en el de mayores de 55 años que estaban con estatinas (tabla 45).

	<55 años	≥55 años	p
GLUCEMIA > 100 mg/dl	32 (21,5%)	58 (31,5%)	0,040
Tratamiento anti-DM			0,002
- Ninguno	143 (87,2%)	136 (72%)	
- Uno	21 (12,8%)	51 (27%)	
- Dos	0 (0%)	2 (1,1%)	
Glucemia - criterio SM	40 (26,8%)	81 (44%)	0,001
TRIGLICERIDOS > 150 mg/dl	19 (13%)	25 (14,5%)	0,695
TG-criterio SM	20 (13,8%)	25 (14,8%)	0,801
Niveles bajos HDL-COLESTEROL	18 (11,6%)	18 (9,6%)	0,540
HDL - criterio SM	20 (12,9%)	19 (10,1%)	0,417

Tabla 45. DM, Triglicéridos y HDL-colesterol en los dos grupos de edad

El número de factores de SM basal fue mayor en los grupos de mayor edad, con diferencias significativas sobre todo para los que cumplían 2 o 3 criterios (Tabla 46).

Criterios SM	<55 años	≥55 años
0	69 (41,6%)	45 (23,4%)
1	64 (38,6%)	74 (38,5%)
2	22 (13,3%)	48 (25%)
3	10 (6%)	23 (12%)
4	1 (0,6%)	2 (1%)

Tabla 46. Criterios de SM en los dos grupos de edad (p=0,001)

Las diferencias en el consumo de tabaco según los grupos de edad no fueron significativas, predominando los no fumadores en el grupo de menor edad (tabla 47).

	<55 años	≥55 años
No fumador	80 (47,9%)	86 (44,8%)
Fumador	36 (21,6%)	30 (15,6%)
Exfumador	51 (30,5%)	76 (39,6%)

Tabla 47. Consumo de tabaco en los dos grupos de edad (p=0,138)

4.2.1.3. Por edad: SM al año postrasplante

Al analizar diferencias del peso, IMC, TAS, TAD, glucemia, triglicéridos y HDL-colesterol según grupos de edad, solo la TAS estuvo significativamente más elevada en el grupo de mayor edad (tabla 48).

	<55 años	≥55 años	p
Peso (kg)	74,9 ± 14,9	73,1 ± 13,4	0,270
IMC (kg/m²)	26,0 ± 4,7	26,9 ± 4,3	0,073
TAS (mm Hg)	121,2 ± 10,3	124,6 ± 10,9	0,005
TAD (mm Hg)	76,6 ± 8,3	76,3 ± 7,6	0,748
Glucemia (mg/dl)	108,4 ± 43,3	115,5 ± 33,9	0,102
Triglicéridos (mg/dl)	143,5 ± 92,3	139,1 ± 74,9	0,642
HDL-Colesterol (mg/dl)	59,1 ± 23,5	58,2 ± 21,6	0,783

Tabla 48. Diferencias en los parámetros más importantes al primer año postrasplante según los grupos de edad

La HTA, la DM y el SM en general fueron más frecuentes de forma significativa en los pacientes con edades superiores (Tabla 49).

	<55 años	≥55 años	p
Obesidad	27 (19,4%)	36 (22,1%)	0,570
HTA	83 (56,5%)	117 (68,8%)	0,023
Diabetes	52 (35,4%)	99 (57,6%)	0,001
Hipertrigliceridemia	54 (36,7%)	53 (31,2%)	0,297
Niveles bajos HDL-Colesterol	28 (28,0%)	39 (33,1%)	0,421
Síndrome metabólico	22 (23,2%)	41 (36,6%)	0,036

Tabla 49. Diferencias en los criterios de SM al año postrasplante según los grupos de edad

En cuanto a la distribución de los grupos SEEDO, aunque hubo tendencia al sobrepeso y/o obesidad en el grupo de mayor edad, no hubo diferencias significativas (tabla 50). Además, la HTA1 fue más frecuente también en el grupo de mayor edad sin alcanzar tampoco significación estadística. En cambio cuando se consideran los valores de HTA como criterio de SM, este grupo mostro mayor frecuencia de HTA de forma significativa (tabla 51).

	<55 años	≥55 años
Insuficiente	5 (3,6%)	4 (2,5%)
Normopeso	64 (46,0%)	53 (32,7%)
Sobrepeso I	17 (12,2%)	27 (16,7%)
Sobrepeso II	26 (18,7%)	42 (25,9%)
Obesidad I	20 (14,4%)	29 (17,9%)
Obesidad II	6 (4,3%)	5 (3,1%)
Obesidad III	1 (0,7%)	2 (1,2%)

Tabla 50. Distribución de peso (SEEDO) en los dos grupos de edad al año postrasplante (p=0,271)

	<55 años	≥55 años	P
Óptima	34 (23,3%)	28 (16,5%)	0,074
Normal	68 (46,6%)	78 (45,9%)	
Normal-alto	30 (20,5%)	32 (18,8%)	
HTA I	12 (8,2%)	31 (18,2%)	
HTA II	2 (1,4%)	1 (0,6%)	
HTA III	0 (0%)	0 (0%)	
TA ≥ 130/85 (según SM)	44 (30,1%)	64 (37,6%)	0,161
HTA - criterio SM	83 (56,5%)	117 (68,8%)	0,023

Tabla 51. Distribución de los grupos de TA y criterios de HTA en los dos grupos de edad al año postrasplante (p=0,074)

Los niveles elevados de glucemia, tanto en general como considerados según criterio de SM, fueron significativamente más frecuentes en el grupo de mayor edad, que además precisaron con mayor frecuencia tratamiento antidiabético (tabla 52).

No se detectaron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de hipertrigliceridemia ni de niveles bajos de HDL-colesterol. Ninguno recibía tratamiento con fibratos mientras que respecto a los niveles de HDL-colesterol, había 5 pacientes en el grupo de menores de 55 años y 11 en el de mayores de 55 años que estaban con estatinas (tabla 52).

	<55 años	≥55 años	p
GLUCEMIA > 100 mg/dl	41 (27,7%)	75 (43,9%)	0,003
Tratamiento anti-DM			0,003
- Ninguno	122 (83,0%)	114(66,3%)	
- Uno	23 (15,6%)	54 (31,4%)	
- Dos	2 (1,4%)	4 (2,3%)	
Glucemia-criterio SM	52 (35,4%)	99 (57,6%)	0,001
TRIGICERIDOS > 150 mg/dl	54 (36,5%)	53 (31,0%)	0,300
TG - criterio SM	54 (36,7%)	53 (31,2%)	0,297
Niveles bajos HDL-COLESTEROL	23 (23,2%)	28 (24,1%)	0,876
HDL - criterio SM	28 (28,0%)	39 (33,1%)	0,421

Tabla 52. DM, Triglicéridos y HDL-colesterol en los dos grupos de edad al año postrasplante

El número de factores de SM al año según los grupos de edad fue superior significativamente en el grupo de mayor edad (Tabla 53).

Criterios SM	<55 años	≥55 años
0	13 (13,7%)	7 (6,3%)
1	36 (37,9%)	28 (25,0%)
2	24 (25,3%)	36 (32,1%)
3	15 (15,8%)	26 (23,2%)
4	7 (7,4%)	12 (10,7%)
5	0 (0%)	3 (2,7%)

Tabla 53. Criterios de SM en los dos grupos de edad al año postrasplante (p=0,049)

En cambio, no hubo diferencias en cuanto al tipo de inmunosupresión al año postrasplante en los grupos de edad (Tabla 54).

	<55 años	≥55 años
FK	57 (37,7%)	50 (28,9%)
FK+MMF	44 (29,1%)	60 (34,7%)
CyA	13 (8,6%)	9 (5,2%)
CyA+MMF	18 (11,9%)	21 (12,1%)
mTOR	7 (4,6%)	14 (8,1%)
mTOR+ICN	10 (6,6%)	13 (7,5%)
mTOR+MMF	2 (1,3%)	6 (3,5%)

Tabla 54. Diferencias en la inmunosupresión en los dos grupos de edad al año postrasplante (p=0,308)

4.2.1.3. Por edad: SM al quinto año postrasplante

Al quinto año no se detectaron diferencias significativas en cuanto a peso, IMC, TAS, TAD, glucemia, triglicéridos y HDL-colesterol según grupos de edad (tabla 55). Al quinto año postrasplante, 104 pacientes (50,9%) eran menores de 55 años y 100 pacientes (49,1%) mayores de 55 años.

	<55 años	≥55 años	p
Peso (kg)	77,4 ± 14,9	75,1 ± 14,3	0,260
IMC (kg/m²)	27,4 ± 4,9	27,9 ± 5,0	0,446
TAS (mm Hg)	120,8 ± 9,1	123,0 ± 9,6	0,096
TAD (mm Hg)	77,8 ± 7,3	77,7 ± 6,7	0,914
Glucemia (mg/dl)	115,1 ± 48,4	119,9 ± 37,8	0,441
Triglicéridos (mg/dl)	133,9 ± 85,4	138,5 ± 66,8	0,674
HDL-Colesterol (mg/dl)	62,7 ± 30,5	60,3 ± 27,1	0,585

Tabla 55. Diferencias en los parámetros más importantes al quinto año postrasplante según los grupos de edad.

En cuanto los factores de SM, solo la DM fue más frecuente de forma significativa en el grupo de mayor edad. La existencia de SM fue superior en este grupo, pero sin llegar a alcanzar significación estadística (tabla 56).

	<55 años	≥55 años	p
Obesidad	27 (26,5%)	32 (32,7%)	0,338
HTA	57 (54,8%)	66 (66,0%)	0,102
Diabetes	36 (35,0%)	53 (53,0%)	0,010
Hipertrigliceridemia	30 (29,1%)	40 (40,0%)	0,103
Niveles bajos HDL-colesterol	29 (31,9%)	31 (34,8%)	0,673
Síndrome metabólico	30 (30,6%)	42 (43,3%)	0,066

Tabla 56. Diferencias en los criterios de SM al quinto año postrasplante según los grupos de edad

Referente a la distribución de la SEEDO según los grupos de edad (tabla 57) y en los grupos de TA no se detectaron diferencias significativas. Tampoco se alcanzó significación estadística al valorar la HTA como factor de SM (tabla 58)

	<55 años	≥55 años
Insuficiente	2 (2,0%)	2 (2,0%)
Normopeso	33 (32,7%)	25 (25,5%)
Sobrepeso I	20 (19,8%)	17 (17,3%)
Sobrepeso II	19 (18,8%)	22 (22,4%)
Obesidad I	20 (19,8%)	25 (25,5%)
Obesidad II	6 (5,9%)	5 (5,1%)
Obesidad III	1 (1,0%)	2 (2,0%)

Tabla 57. Distribución de peso (SEEDO) en los dos grupos de edad al quinto año postrasplante (p=0,867)

	<55 años	≥55 años	p
Óptima	25 (24,0%)	14 (14,0%)	0,382
Normal	49 (47,1%)	54 (54,0%)	
Normal-alto	20 (19,2%)	18 (18,0%)	
HTA I	9 (8,7%)	12 (12,0%)	
HTA II	1 (1,0%)	2 (2,0%)	
HTA III	0 (0%)	0 (0%)	
TA ≥ 130/85 (según SM)	44 (30,1%)	64 (37,6%)	0,161
HTA - criterio SM	83 (56,5%)	117 (68,8%)	0,023

Tabla 58. Distribución de los grupos de TA y criterios de HTA en los dos grupos de edad al quinto año postrasplante

El número de pacientes con hiperglucemia, considerada tanto globalmente como en el contexto de SM, fue significativamente superior en el grupo de mayor edad (tabla 60).

La hipertrigliceridemia en general fue más frecuente de forma significativa en el grupo de mayor edad, pero no así cuando se considera como factor de SM. No hubo diferencias al considerar los pacientes con niveles bajos de HDL-colesterol. Ningún paciente recibía tratamiento con fibratos en el de mayor edad (por eso coinciden los pacientes con triglicéridos >150 con los que cumplen criterio de SM); mientras que respecto a los niveles de HDL-colesterol, había 7 pacientes en el grupo de menores de 55 años y 14 en el de mayores de 55 años que estaban con estatinas (tabla 59).

	<55 años	≥55 años	p
GLUCEMIA > 100 mg/dl	32 (30,8%)	48 (48,5%)	0,010
Tratamiento anti-DM			0,350
- Ninguno	81 (78,6%)	70 (70,0%)	
- Uno	20 (19,4%)	28 (28,0%)	
- Dos	2 (1,9%)	2 (2,0%)	
Factor glucemia-SM	36 (35,0%)	53 (53,0%)	0,010
TRIGICERIDOS > 150 mg/dl	28 (26,9%)	40 (40,4%)	0,042
TG-criterio SM	30 (29,1%)	40 (40,0%)	0,103
Niveles bajos HDL-COLESTEROL	22 (23,9%)	17 (19,3%)	0,454
HDL-criterio SM	29 (31,9%)	31 (34,8%)	0,673

Tabla 59. DM, Triglicéridos y HDL-colesterol en los dos grupos de edad al quinto año postrasplante

Si bien predominó la existencia de más de un factor en el grupo de mayor edad, no se alcanzó significación estadística (Tabla 60). Tampoco lo hubo respecto al tipo de inmunosupresión (Tabla 61).

Criterios SM	<55 años	≥55 años
0	18 (17,3%)	12 (12,0%)
1	32 (30,8%)	19 (19,0%)
2	24 (23,1%)	27 (27,0%)
3	21 (20,2%)	23 (23,0%)
4	9 (8,7%)	15 (15,0%)
5	0 (0%)	4 (4,0%)

Tabla 60. Criterios de SM en los dos grupos de edad al quinto año postrasplante (p=0,070)

	<55 años	≥55 años
FK	41 (39,4%)	32 (32,3%)
FK+MMF	32 (30,8%)	32 (32,3%)
CyA	7 (6,7%)	7 (7,1%)
CyA+MMF	15 (14,4%)	7 (7,1%)
mTOR	7 (6,7%)	15 (15,2%)
mTOR+ICN	2 (1,9%)	5 (5,1%)
mTOR+MMF	0 (0%)	1 (1,0%)

Tabla 61. Diferencias en la inmunosupresión en los dos grupos de edad (p=0,140)

4.2.1.4. Por edad: SM al décimo año postrasplante

Considerando el peso, IMC, TAS, TAD, glucemia, triglicéridos y HDL-colesterol no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de edad (tabla 62). Al décimo año postrasplante, 38 pacientes (53,5%) eran menores de 55 años y 33 pacientes (46,5%) mayores de 55 años.

	<55 años	≥55 años	p
Peso (kg)	84,2 ± 19,6	77,7 ± 14,4	0,088
IMC (kg/m²)	29,6 ± 6,4	29,3 ± 5,7	0,801
TAS (mm Hg)	123,6 ± 8,4	119,7 ± 8,8	0,059
TAD (mm Hg)	79,2 ± 6,3	77,2 ± 6,4	0,180
Glucemia (mg/dl)	126,9 ± 54,3	111,2 ± 29,7	0,140
Triglicéridos (mg/dl)	167,2 ± 175,5	135,7 ± 67,5	0,329
HDL-Colesterol (mg/dl)	57,4 ± 22,1	59,8 ± 20,2	0,649

Tabla 62. Diferencias en los parámetros más importantes al décimo año postrasplante según los grupos de edad

En cuanto a los factores de SM según grupos de edad (tabla 63), grupos SEEDO (tabla 64) y TA no se detectaron diferencias significativas, como tampoco a considerar la HTA como factor de SM (tabla 65); ni en relación con la glucemia, hipertrigliceridemia o niveles bajos de HDL-colesterol (tabla 66).

	<55 años	≥55 años	p
Obesidad	16 (42,1%)	12 (36,4%)	0,621
HTA	24 (63,2%)	25 (73,5%)	0,346
Diabetes	20 (52,6%)	14 (41,2%)	0,331
Hipertrigliceridemia	11 (28,9%)	13 (38,2%)	0,103
Niveles bajos HDL-colesterol	15 (41,7%)	14 (42,4%)	0,949
Síndrome metabólico	13 (36,1%)	14 (43,8%)	0,520

Tabla 63. Diferencias en los criterios de SM al décimo año postrasplante según los grupos de edad

	<55 años	≥55 años
Insuficiente	0 (0%)	0 (0%)
Normopeso	9 (23,7%)	8 (24,2%)
Sobrepeso I	6 (15,8%)	5 (15,2%)
Sobrepeso II	7 (18,4%)	8 (24,2%)
Obesidad I	9 (23,7%)	7 (21,2%)
Obesidad II	5 (13,2%)	3 (9,1%)
Obesidad III	2 (5,3%)	2 (6,1%)

Tabla 64. Distribución de peso (SEEDO) en los dos grupos de edad al décimo año postrasplante (p=0,987)

	<55 años	≥55 años	P
Óptima	5 (13,2%)	8 (23,5%)	0,487
Normal	19 (50,0%)	18 (52,9%)	
Normal-alto	7 (18,4%)	3 (8,8%)	
HTA I	7 (18,4%)	5 (14,7%)	
HTA II	0 (0%)	0 (0%)	
HTA III	0 (0%)	0 (0%)	
TA ≥ 130/85 (según SM)	14 (36,8%)	8 (23,5%)	0,221
HTA - criterio SM	24 (63,2%)	25 (73,5%)	0,346

Tabla 65. Distribución de los grupos de TA y criterios de HTA en los dos grupos de edad al décimo año postrasplante

	<55 años	≥55 años	p
GLUCEMIA > 100 mg/dl	17 (44,7%)	12 (35,3%)	0,415
Tratamiento anti-DM			0,962
- Ninguno	27 (71,1%)	25 (73,5%)	
- Uno	10 (26,3%)	8 (23,5%)	
- Dos	1 (2,6%)	1 (2,9%)	
Factor glucemia-SM	20 (52,6%)	14 (41,2%)	0,331
TRIGLICERIDOS > 150 mg/dl	11 (28,9%)	12 (35,3%)	0,564
TG – criterio SM	11 (28,9%)	13 (38,2%)	0,103
Niveles bajos HDL-COLESTEROL	8 (22,2%)	7 (21,2%)	0,919
HDL - criterio SM	15 (41,7%)	14 (42,4%)	0,949

Tabla 66. DM, triglicéridos y HDL-colesterol en los dos grupos de edad al décimo año postrasplante

Tampoco hubo diferencias significativas al considerar el número de factores de SM (tabla 67) ni el tipo de inmunosupresión utilizada (tabla 68).

Criterios SM	<55 años	≥55 años
0	4 (11,1%)	3 (9,4%)
1	9 (25,0%)	8 (25,0%)
2	10 (27,8%)	7 (21,9%)
3	5 (13,9%)	5 (15,6%)
4	4 (11,1%)	7 (21,9%)
5	4 (11,1%)	2 (6,3%)

Tabla 67. Criterios de SM en los dos grupos de edad al décimo año postrasplante (p=0,851)

	<55 años	≥55 años
FK	13 (34,2%)	9 (27,3%)
FK+MMF	11 (28,9%)	7 (21,2%)
CyA	6 (15,8%)	5 (15,2%)
CyA+MMF	3 (7,9%)	4 (12,1%)
mTOR	3 (7,9%)	6 (18,2%)
mTOR+ICN	1 (2,6%)	2 (6,1%)
mTOR+MMF	1 (2,6%)	0 (0%)

Tabla 68. Diferencias en la inmunosupresión en los dos grupos de edad (p=0,642)

4.2.2. Estadística inferencial por sexo

4.2.2.1 Por sexo: trasplantes realizados

Teniendo en cuenta la distribución por sexos en las diferentes etiologías de los trasplantes realizados, las diferencias fueron estadísticamente significativas, con claro predominio de la etiología alcohólica en los varones y de la CBP-miscelánea en las mujeres (tabla 69).

	N	MUJER	HOMBRE
OH	172	17 (18,3%)	155 (48,1%)
VHC	122	25 (26,9%)	97 (30,1%)
VHB	27	5 (5,4%)	22 (6,8%)
CBP	20	17 (18,3%)	3 (0,9%)
MISCELÁNEA	45	21 (22,6%)	24 (7,5%)
RETOH	29	8 (8,6%)	21 (6,5%)
Total	415	93 (100%)	322 (100%)

Tabla 69. Diferencias por sexos según la etiología (p<0,001)

Respecto a la distribución por sexos según la indicación de los trasplantes realizados, las diferencias fueron estadísticamente significativas con predominio del CHC en los varones (tabla 70).

INDICACIÓN	N	MUJER	HOMBRE
Child B-C	215	50 (53,8%)	165 (51,2%)
CHC	141	20 (21,5%)	121 (37,6%)
IHAG	23	13 (14,0%)	10 (3,1%)
Miscelánea	36	10 (10,8%)	26 (8,1%)
Total	415	93 (22,41%)	322 (77,59%)

Tabla 70. Diferencias por sexos según la indicación (p<0,001)

No se observaron diferencias significativas entre ambos sexos en cuanto a la edad ($53,2 \pm 1,5$ en mujeres y $54,5 \pm 8,9$ en hombres, $p=0,271$) ni tampoco en el MELD ($14,4 \pm 5,4$ en mujeres y $13,6 \pm 4,7$ en hombres, $p=0,193$).

4.2.2.2 Por sexo: SM basal (pretrasplante)

En relación con los parámetros relacionados con el SM, hubo diferencias significativas en el peso y talla a favor de los varones; y de los valores de triglicéridos a favor de las mujeres. No hubo diferencias en cuanto a IMC, TAS, TAD, glucemia y HDL-colesterol entre ambos sexos (tabla 71). De los 359 pacientes, el 21,4% fueron mujeres (77) y el 78,6% varones (282).

	MUJER	HOMBRE	p
Peso (kg)	64,5 ± 12,5	76,7 ± 12,7	0,001
IMC (kg/m²)	158,0 ± 7,2	168,8 ± 6,9	0,001
TAS (mm Hg)	26,0 ± 5,7	26,9 ± 4,1	0,183
TAD (mm Hg)	120,8 ± 23,2	119,1 ± 18,4	0,484
Glucemia (mg/dl)	72,1 ± 11,8	72,9 ± 11,1	0,534
Triglicéridos (mg/dl)	101,9 ± 35,6	108,4 ± 38,9	0,177
HDL-Colesterol (mg/dl)	116,5 ± 58,3	101,2 ± 41,6	0,028
Peso (kg)	61,3 ± 16,8	64,2 ± 17,6	0,204

Tabla 71. Diferencias en los parámetros más importantes pretrasplante según el sexo

Las diferencias en los factores del SM entre ambos sexos fueron significativas en cuanto a la hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL-colesterol a favor de las mujeres (tablas 72).

	MUJER	HOMBRE	p
Obesidad	13 (17,1%)	62 (22,2%)	0,333
HTA	17 (23%)	91 (32,5%)	0,113
Diabetes	22 (32,4%)	99 (37,4%)	0,444
Hipertrigliceridemia	16 (25%)	29 (11,6%)	0,006
Niveles bajos HDL-Colesterol	18 (25,7%)	21 (7,7%)	0,001
Síndrome metabólico	8 (11%)	28 (10,3%)	0,869

Tabla 72. Diferencias en los factores de SM pretrasplante según el sexo

La distribución de grupos SEEDO en ambos sexos mostró diferencias significativas con predominio en el sexo masculino del sobrepeso, sin claras diferencias respecto a la obesidad (tabla 73).

	MUJER	HOMBRE
Insuficiente	3 (3,9%)	0 (0%)
Normopeso	37 (48,7%)	97 (34,8%)
Sobrepeso I	10 (13,2%)	60 (21,5%)
Sobrepeso II	13 (17,1%)	60 (21,5%)
Obesidad I	6 (7,9%)	51 (18,3%)
Obesidad II	6 (7,9%)	11 (3,9%)
Obesidad III	1 (1,3%)	0 (0%)

Tabla 73. Distribución de peso (SEEDO) pretrasplante según el sexo ($p < 0,001$)

No se apreciaron diferencias significativas al considerar los grupos de TA ni cuando se considera la HTA como factor del SM (tabla 74). Lo mismo sucedió al analizar la hiperglucemia (tabla 75).

La hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL-colesterol (tabla 75), como criterios de SM fueron significativamente más frecuentes en el sexo femenino.

	MUJER	HOMBRE	P
Óptima	35 (46,7%)	132 (47,5%)	0,200
Normal	23 (30,7%)	71 (25,5%)	
Normal-alto	4 (5,3%)	28 (10,1%)	
HTA I	8 (10,7%)	31 (11,2%)	
HTA II	2 (2,7%)	14 (5%)	
HTA III	3 (4%)	2 (0,7%)	
TA ≥ 130/85 (según criterio SM)			
	17 (22,7%)	75 (27,0%)	0,450
HTA - criterio SM			
	17 (23%)	91 (32,5%)	0,113

Tabla 74. Distribución de los grupos de TA y criterios de HTA pretrasplante según el sexo

	MUJER	HOMBRE	p
GLUCEMIA > 100 mg/dl	13 (19,1%)	77 (29,1%)	0,100
Tratamiento anti-DM			0,261
- Ninguno	62 (82,8%)	217 (77,8%)	
- Uno	11 (14,9%)	61 (21,9%)	
- Dos	1 (1,4%)	1 (0,4%)	
Glucemia-criterio SM	22 (32,4%)	99 (37,4%)	0,444
TRIGLICERIDOS > 150 mg/dl			
	16 (24,6%)	28 (11,1%)	0,005
TG-criterio SM	16 (25%)	29 (11,6%)	0,006
Niveles bajos HDL-COLESTEROL			
	18 (25,7%)	18 (6,6%)	0,001
HDL - criterio SM	18 (25,7%)	21 (7,7%)	0,001

Tabla 75. DM, Triglicéridos y HDL-colesterol pretrasplante según el sexo

Respecto al número de factores de SM basal entre ambos sexos, no hubo diferencias significativas (tabla 76).

Criterios SM	MUJER	HOMBRE
0	25 (32,9%)	89 (31,6%)
1	25 (32,9%)	113 (40,1%)
2	18 (23,7%)	52 (18,4%)
3	7 (9,2%)	26 (9,2%)
4	1 (1,3%)	2 (0,7%)

Tabla 76. Criterios de SM pretrasplante según el sexo (p=0,747)

El consumo de tabaco en general (tanto fumadores como exfumadores) fue significativamente mayor en los varones (tabla 77).

	MUJER	HOMBRE
No fumador	60 (77,9%)	106 (37,6%)
Fumador	7 (9,1%)	59 (20,9%)
Exfumador	10 (13%)	117 (41,5%)

Tabla 77. Consumo de tabaco según el sexo (p<0,001)

4.2.2.3 Por sexo: DM al año postrasplante

Las diferencias en el peso, IMC, TAS, TAD, glucemia, triglicéridos y HDL-colesterol entre ambos sexos solo fueron significativas en cuanto a menor peso y mayores niveles de HDL-colesterol en el sexo femenino (tabla 78).

	MUJER	HOMBRE	p
Peso (kg)	62,0 ± 12,4	76,9 ± 12,9	0,001
IMC (kg/m²)	24,5 ± 4,9	27,0 ± 4,3	0,183
TAS (mm Hg)	122,7 ± 12,5	123,1 ± 10,2	0,800
TAD (mm Hg)	76,5 ± 8,9	76,4 ± 7,7	0,959
Glucemia (mg/dl)	104,9 ± 42,1	114,2 ± 37,5	0,082
Triglicéridos (mg/dl)	135,7 ± 98,5	142,6 ± 79,0	0,551
HDL-Colesterol (mg/dl)	65,2 ± 20,4	56,7 ± 22,7	0,020

Tabla 78. Diferencias en los parámetros más importantes al año postrasplante según el sexo.

En cuanto a diferencias en los factores del SM entre ambos sexos, la obesidad y DM fueron significativamente más frecuentes en el sexo masculino. En el resto de factores no hubo diferencias significativas (tabla 79).

	MUJER	HOMBRE	p
Obesidad	5 (8,3%)	58 (24%)	0,008
HTA	44 (59,7%)	160 (64,0%)	0,517
Diabetes	21 (30,9%)	130 (51,8%)	0,002
Hipertrigliceridemia	18 (27,3%)	89 (35,5%)	0,211
Niveles bajos HDL-Colesterol	13 (27,1%)	54 (31,8%)	0,535
Síndrome metabólico	9 (20,5%)	54 (33,1%)	0,105

Tabla 79. Diferencias en los criterios de SM al año postrasplante según el sexo.

Hubo diferencias significativas en la distribución de los grupos SEEDO entre ambos sexos, con predominio de sobrepeso y obesidad en hombres (tabla 80).

	MUJER	HOMBRE
Insuficiente	7 (11,9%)	2 (0,8%)
Normopeso	28 (47,5%)	89 (36,8%)
Sobrepeso I	7 (11,9%)	37 (15,3%)
Sobrepeso II	12 (20,3%)	56 (23,1%)
Obesidad I	4 (6,8%)	45 (18,6%)
Obesidad II	0 (0%)	11 (4,5%)
Obesidad III	1 (1,7%)	2 (0,8%)

Tabla 80. Distribución de peso (SEEDO) según el sexo al año postrasplante ($p < 0,001$)

No se observaron diferencias significativas en los grupos de TA entre ambos sexos ni considerando la HTA como componente de SM (tabla 81).

	MUJER	HOMBRE	P
Óptima	12 (17,9%)	50 (20,1%)	0,369
Normal	33 (49,3%)	113 (45,4%)	
Normal-alto	10 (14,9%)	52 (20,9%)	
HTA I	10 (14,9%)	33 (13,3%)	
HTA II	2 (3,0%)	1 (0,4%)	
HTA III	0 (0%)	0 (0%)	
TA \geq 130/85 (según criterio SM)			
	22 (32,8%)	86 (34,5%)	0,794
HTA - criterio SM			
	44 (59,7%)	160 (64,0%)	0,517

Tabla 81. Distribución de los grupos de TA y los criterios de HTA según el sexo al año postrasplante

En cambio, se observaron diferencias significativas a favor del sexo masculino en las cifras de glucemia tanto globalmente como en el contexto de SM, incluyendo el uso de antidiabéticos (tabla 82).

No se detectaron diferencias significativas al analizar los pacientes con hipertrigliceridemia o con niveles bajos de HDL-colesterol (tabla 82) entre ambos sexos.

	MUJER	HOMBRE	p
GLUCEMIA > 100 mg/dl	16 (23,9%)	100 (39,7%)	0,017
Tratamiento anti-DM			0,020
- Ninguno	55 (82,1%)	181 (71,8%)	
- Uno	9 (13,4%)	68 (27,0%)	
- Dos	3 (4,5%)	3 (1,2%)	
Glucemia-criterio SM	21 (30,9%)	130 (51,8%)	0,002
TRIGLICERIDOS >150 mg/dl	18 (26,9%)	89 (35,3%)	0,193
TG-criterio SM	18 (27,3%)	89 (35,5%)	0,211
Niveles bajos HDL-COLESTEROL	11 (22,9%)	40 (24,0%)	0,882
HDL - criterio SM	13 (27,1%)	54 (31,8%)	0,535

Tabla 82. DM, Triglicéridos y HDL-colesterol según el sexo al año postrasplante

Un porcentaje de hombres mostró de forma significativa un mayor número de factores de SM, al compararlo con las mujeres (tabla 83). No hubo diferencias significativas en la inmunosupresión al año postrasplante según el sexo (tabla 84).

Criterios SM	MUJER	HOMBRE
0	10 (22,7%)	10 (6,1%)
1	17 (38,6%)	47 (28,8%)
2	8 (18,2%)	52 (31,9%)
3	8 (18,2%)	33 (20,2%)
4	1 (2,3%)	18 (11,0%)
4	0 (0%)	3 (1,8%)

Tabla 83. Criterios de SM según el sexo al año postrasplante (p=0,005)

	MUJER	HOMBRE
FK	23 (32,9%)	84 (33,1%)
FK+MMF	24 (34,3%)	80 (31,5%)
CyA	4 (5,7%)	18 (7,1%)
CyA+MMF	7 (10,0%)	32 (12,6%)
mTOR	4 (5,7%)	17 (6,7%)
mTOR+ICN	7 (10,0%)	16 (6,3%)
mTOR+MMF	1 (1,4%)	7 (2,8%)

Tabla 84. Diferencias en la inmunosupresión según el sexo al año postrasplante (p=0,908)

4.2.2.4 Por sexo: SM al quinto año postrasplante

Seguimos observando más peso en los varones y además éstos presentan al quinto año post-TH mayores niveles de IMC y triglicéridos de forma significativa (tabla 85). De los 204 pacientes, el 22,5% fueron mujeres (46) y el 77,4% varones (158).

	MUJER	HOMBRE	p
Peso (kg)	66,5 ± 14,5	79,1 ± 13,5	0,001
IMC (kg/m²)	26,2 ± 5,9	28,0 ± 4,5	0,028
TAS (mm Hg)	120,2 ± 9,7	122,4 ± 9,3	0,159
TAD (mm Hg)	76,9 ± 7,4	78,1 ± 6,8	0,307
Glucemia (mg/dl)	109,5 ± 35,2	119,8 ± 45,5	0,159
Triglicéridos (mg/dl)	113,9 ± 54,8	142,7 ± 81,1	0,025
HDL-Colesterol (mg/dl)	67,9 ± 27,1	59,7 ± 29,2	0,110

Tabla 85. Diferencias en los parámetros más importantes al quinto año postrasplante según el sexo.

En este periodo no se observaron diferencias significativas en los factores del SM entre ambos sexos (tabla 86).

	MUJER	HOMBRE	p
Obesidad	10 (22,2%)	49 (31,6%)	0,224
HTA	27 (58,7%)	96 (60,8%)	0,801
Diabetes	16 (34,8%)	73 (46,5%)	0,159
Hipertrigliceridemia	14 (30,4%)	56 (35,7%)	0,511
Niveles bajos HDL-colesterol	12 (29,3%)	48 (34,5%)	0,530
Síndrome metabólico	12 (27,3%)	60 (39,7%)	0,132

Tabla 86. Diferencias en los criterios de SM al quinto año postrasplante según el sexo

En cambio, en la distribución de los grupos SEEDO detectamos diferencias significativas también con predominio de obesidad grado I y sobrepeso en hombres; y sin embargo mayores grados de obesidad en las mujeres (tabla 87).

	MUJER	HOMBRE
Insuficiente	2 (4,5%)	2 (1,3%)
Normopeso	20 (45,5%)	38 (24,5%)
Sobrepeso I	10 (22,7%)	27 (17,4%)
Sobrepeso II	2 (4,5%)	39 (25,2%)
Obesidad I	4 (9,1%)	41 (26,5%)
Obesidad II	5 (11,4%)	6 (3,9%)
Obesidad III	1 (2,3%)	2 (1,3%)

Tabla 87. Distribución de peso (SEEDO) según el sexo al quinto año postrasplante (p<0,001).

No detectamos diferencias significativas en los grupos de TA entre ambos sexos, ni tampoco al considera la HTA como factor de SM (tabla 88).

	MUJER	HOMBRE	P
Óptima	11 (23,9%)	28 (17,7%)	0,677
Normal	21 (45,7%)	82 (51,9%)	
Normal-alto	10 (21,7%)	28 (17,7%)	
HTA I	4 (8,7%)	17 (10,8%)	
HTA II	0 (0%)	3 (1,9%)	
HTA III	0 (0%)	0 (0%)	
TA ≥ 130/85 (según criterio SM)	14 (30,4%)	48 (30,4%)	0,994
HTA - criterio SM	27 (58,7%)	96 (60,8%)	0,801

Tabla 88. Distribución de los grupos de TA y criterios de HTA según el sexo al quinto año postrasplante

Al analizar la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL-colesterol, tanto globalmente como en el contexto de SM, no se detectaron diferencias significativas entre ambos sexos (tabla 89).

	MUJER	HOMBRE	p
GLUCEMIA > 100 mg/dl	15 (32,6%)	65 (41,4%)	0,283
Tratamiento anti-DM			0,390
- Ninguno	37 (80,4%)	114 (72,6%)	
- Uno	9 (19,6%)	39 (24,8%)	
- Dos	0 (0%)	4 (2,5%)	
Factor glucemia-SM	16 (34,8%)	73 (46,5%)	0,159
TRIGLICERIDOS > 150 mg/dl			
	12 (26,1%)	56 (35,7%)	0,226
TG-criterio SM	14 (30,4%)	56 (35,7%)	0,511
Niveles bajos HDL-COLESTEROL			
	11 (26,8%)	28 (20,1%)	0,361
HDL - criterio SM	12 (29,3%)	48 (34,5%)	0,530

Tabla 89. DM, Triglicéridos y HDL-colesterol según el sexo al quinto año postrasplante

No hubo significación estadística al analizar el número de factores de SM entre ambos sexos (tabla 90) ni en cuanto al tipo de inmunosupresión (tabla 91).

Crterios SM	MUJER	HOMBRE
0	8 (17,4%)	22 (13,9%)
1	13 (28,3%)	38 (24,1%)
2	13 (28,3%)	38 (24,1%)
3	8 (17,4%)	36 (22,8%)
4	4 (8,7%)	20 (12,7%)
4	0 (0%)	4 (2,5%)

Tabla 90. Criterios de SM según el sexo al quinto año postrasplante (p=0,713)

	MUJER	HOMBRE
FK	18 (39,1%)	55 (35,0%)
FK+MMF	15 (32,6%)	49 (31,2%)
CyA	5 (10,9%)	9 (5,7%)
CyA+MMF	3 (6,5%)	19 (12,1%)
mTOR	3 (6,5%)	19 (12,1%)
mTOR+ICN	2 (4,3%)	5 (3,2%)
mTOR+MMF	0 (0%)	1 (0,6%)

Tabla 91. Diferencias en la inmunosupresión en los dos grupos de edad (p=0,673)

4.2.2.5 Por sexo: SM al décimo año postrasplante

El peso sigue siendo significativamente mayor en varones; y en este periodo también alcanzo significación la TAS más elevada en varones (tabla 92). De los 71 pacientes, el 28,2% fueron mujeres (20) y el 71,8% varones (51).

	MUJER	HOMBRE	p
Peso (kg)	72,4 ± 17,2	84,2 ± 16,8	0,010
IMC (kg/m²)	28,4 ± 6,7	29,9 ± 5,8	0,344
TAS (mm Hg)	119,0 ± 6,2	122,8 ± 9,5	0,050
TAD (mm Hg)	78,7 ± 7,0	78,1 ± 6,2	0,725
Glucemia (mg/dl)	111,7 ± 35,6	122,7 ± 48,0	0,348
Triglicéridos (mg/dl)	113,0 ± 43,8	168,5 ± 156,5	0,116
HDL-Colesterol (mg/dl)	63,9 ± 21,3	56,2 ± 20,8	0,160

Tabla 92. Diferencias en los parámetros más importantes al décimo año postrasplante según el sexo

En cambio, no se detectaron diferencias significativas en los factores del SM entre ambos sexos (tabla 93) ni en la distribución de los grupos SEEDO (tabla 94).

	MUJER	HOMBRE	p
Obesidad	7 (35,0%)	21 (41,2%)	0,632
HTA	13 (61,9%)	36 (70,6%)	0,473
Diabetes	9 (42,9%)	25 (49,0%)	0,634
Hipertrigliceridemia	4 (19,0%)	19 (38,8%)	0,079
Niveles bajos HDL-colesterol	10 (47,6%)	19 (39,6%)	0,534
Síndrome metabólico	6 (30,0%)	21 (43,8%)	0,291

Tabla 93. Diferencias en los criterios de SM al décimo año postrasplante según el sexo

	MUJER	HOMBRE
Insuficiente	0 (0%)	0 (0%)
Normopeso	9 (45,0%)	8 (15,7%)
Sobrepeso I	2 (10,0%)	9 (17,6%)
Sobrepeso II	2 (10,0%)	13 (25,5%)
Obesidad I	4 (20,0%)	12 (23,5%)
Obesidad II	2 (10,0%)	6 (11,8%)
Obesidad III	1 (5,0%)	3 (5,9%)

Tabla 94. Distribución de peso (SEEDO) según el sexo al décimo año postrasplante (p=0,188)

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los grupos de TA entre ambos sexos, ni al considerar la HTA como factor de SM (tabla 95) ni en el análisis de la hiperglucemia ni de la hipertrigliceridemia ni de los niveles bajos de HDL-colesterol (tabla 96).

	MUJER	HOMBRE	P
Óptima	2 (9,5%)	11 (21,6%)	0,110
Normal	15 (71,4%)	22 (43,1%)	
Normal-alto	3 (14,3%)	7 (13,7%)	
HTA I	1 (4,8%)	11 (21,6%)	
HTA II	0 (0%)	0 (0%)	
HTA III	0 (0%)	0 (0%)	
TA ≥ 130/85 (según criterio SM)	4 (19,0%)	18 (35,3%)	0,174
HTA - criterio SM	13 (61,9%)	36 (70,6%)	0,473

Tabla 95. Distribución de los grupos de TA y criterios de HTA según el sexo al décimo año postrasplante

	MUJER	HOMBRE	p
GLUCEMIA > 100 mg/dl	7 (33,3%)	22 (43,1%)	0,441
Tratamiento anti-DM			0,818
- Ninguno	15 (71,4%)	37 (72,5%)	
- Uno	5 (23,8%)	13 (25,5%)	
- Dos	1 (4,8%)	3 (2,0%)	
Factor glucemia-SM	9 (42,9%)	25 (49,0%)	0,634
TRIGLICERIDOS > 150 mg/dl	4 (19,0%)	19 (37,3%)	0,132
TG-criterio SM	4 (19,0%)	19 (38,8%)	0,079
Niveles bajos HDL-COLESTEROL	6 (28,6%)	9 (18,8%)	0,363
HDL - criterio SM	10 (47,6%)	19 (39,6%)	0,534

Tabla 96. DM, Triglicéridos y HDL-colesterol según el sexo al décimo año postrasplante

En cuanto al número de factores de SM y al tipo de inmunosupresión, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas (tabla 97 y 98).

Criterios SM	MUJER	HOMBRE
0	2 (10,0%)	5 (10,4%)
1	7 (35,0%)	10 (20,8%)
2	5 (25,0%)	12 (25,0%)
3	1 (18,2%)	9 (20,2%)
4	4 (20,0%)	7 (14,6%)
5	1 (5,0%)	5 (10,4%)

Tabla 97. Criterios de SM según el sexo al décimo año postrasplante (p=0,542)

	MUJER	HOMBRE
FK	7 (33,3%)	15 (30,0%)
FK+MMF	6 (28,6%)	12 (24,0%)
CyA	5 (23,8%)	6 (12,0%)
CyA+MMF	0 (0,0%)	7 (14,0%)
mTOR	3 (14,3%)	6 (12,0%)
mTOR+ICN	0 (0,0%)	3 (6,0%)
mTOR+MMF	0 (0%)	1 (2,0%)

Tabla 98. Diferencias en la inmunosupresión en los dos grupos de edad (p=0,164)

4.2.3. Estadística inferencial por etiología

4.2.3.1 Por etiología: por trasplantes realizados

La distribución de etiologías según la indicación de los trasplantes realizados mostró un predominio de la indicación por estadio Child B-C en la CBP, cirrosis alcohólica y VHC (por este orden); mientras que la indicación por CHC fue más frecuente en la etiología VHC, seguida de VHB y luego del alcohol (tabla 99).

INDICACIÓN	OH	VHC	VHB	CBP	MISCELÁNEA	RETOH
Child B-C	107 (62,2%)	64 (52,5%)	9 (33,3%)	19 (95,0%)	16 (35,6%)	0 (0%)
CHC	65 (37,8%)	58 (47,5%)	12 (44,4%)	1 (5,0%)	5 (11,1%)	0 (0%)
IHAG	0 (0%)	0 (0%)	5 (18,5%)	0 (0%)	14 (31,1%)	4 (13,8%)
Otras indicaciones	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,7%)	0 (0%)	10 (22,2%)	25 (86,2%)
Total	172 (100%)	122 (100%)	27 (100%)	20 (100%)	45 (100%)	29 (100%)

Tabla 99. Diferencias en la indicación del trasplante según la etiología ($p < 0,001$)

Las diferencias en las medias de la puntuación MELD según la etiología fueron estadísticamente significativas (tabla 100): fueron mayores en CBP, miscelánea y alcohol.

ETIOLOGÍA	Media	DE	Mínimo	Máximo
OH	14,4	5,0	5	29
VHC	12,9	4,3	5	27
VHB	11,4	3,9	5	17
CBP	15,3	4,4	9	25
MISCELÁNEA	14,6	5,9	6	26
RETOH	13,2	5,3	7	21

Tabla 100. Diferencias en el MELD según la etiología (p=0,008)

En cuanto a la distribución de sexos en las diferentes etiologías de los pacientes trasplantados (tabla 101), las diferencias fueron estadísticamente significativas; con predominio de alcohol, VHC y VHB en hombres, y CBP en mujeres, como ya se describió en el análisis inferencial por sexo.

	N	MUJER	HOMBRE
OH	172	17 (9,9%)	155 (90,1%)
VHC	122	25 (20,5%)	97 (79,5%)
VHB	27	5 (18,5%)	22 (81,5%)
CBP	20	17 (85,0%)	3 (15,0%)
MISCELÁNEA	45	21 (46,7%)	24 (53,3%)
Total	386	85 (22,0%)	301 (78,0%)

Tabla 101. Diferencias por sexos según la etiología (p<0,001)

4.2.3.2. Por etiología: SM basal (pretrasplante)

Se detectaron diferencias significativas en el peso, talla e IMC. El resto (TAS, TAD, glucemia, triglicéridos y HDL-colesterol) no mostraron significación estadística en relación con la etiología de la enfermedad hepática (tabla 102). De los 359 pacientes, 161 (44,8%) eran alcohólicos, 114 (31,7%) por VHC, 27 (7,5%) por VHB, 18 (5,1%) CBP y 39 (10,9%) miscelánea.

Hubo diferencias significativas en los factores del SM según la etiología del trasplante: en la presencia de diabetes (más en alcohol) y bajos niveles de HDL-colesterol (más en CBP). En cuanto al SM, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes etiologías (tabla 103).

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea	p
Peso (kg)	76,9 ± 13,2	74,4 ± 12,8	72,0 ± 11,9	61,3 ± 13,3	68,4 ± 13,7	0,001
Talla (cm)	166,8 ± 7,9	167,2 ± 8,6	168,5 ± 6,6	158,4 ± 6,3	165,1 ± 8,5	0,001
IMC (kg/m²)	27,6 ± 4,5	26,6 ± 4,2	25,4 ± 3,7	24,5 ± 5,4	25,1 ± 4,6	0,001
TAS (mm Hg)	118,2 ± 18,9	121,6 ± 20,6	118,9 ± 18,4	114,4 ± 12,2	121,3 ± 21,9	0,419
TAD (mm Hg)	72,1 ± 10,3	74,0 ± 11,6	74,0 ± 12,4	70,0 ± 11,1	72,3 ± 12,9	0,460
Glucemia (mg/dl)	111,7 ± 39,9	106,0 ± 39,2	92,9 ± 12,2	94,6 ± 19,2	105,6 ± 43,6	0,076
Triglicéridos (mg/dl)	97,5 ± 42,3	107,9 ± 46,2	107,7 ± 38,6	116,8 ± 52,4	115,0 ± 57,7	0,075
HDL-Colesterol (mg/dl)	64,9 ± 17,4	63,6 ± 18,7	63,1 ± 14,8	56,1 ± 13,3	61,9 ± 16,9	0,279

Tabla 102. Diferencias en los parámetros más importantes según la etiología

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea	p
Obesidad	45 (28,1%)	20 (17,5%)	5 (20,0%)	2 (11,1%)	3 (7,9%)	0,030
HTA	50 (31,4%)	38 (33,6%)	8 (29,6%)	3 (16,7%)	9 (24,3%)	0,577
Diabetes	68 (45,6%)	36 (33,3%)	4 (16,7%)	4 (22,2%)	9 (26,5%)	0,011
Hipertrigliceridemia	13 (9,5%)	17 (16,5%)	4 (17,4%)	5 (27,8%)	6 (18,2%)	0,182
Niveles bajos HDL-Colesterol	9 (5,8%)	11 (11%)	3 (11,5%)	6 (33,3%)	9 (25,7%)	0,001
Síndrome metabólico	19 (12,3%)	10 (9%)	3 (11,5%)	0 (0%)	4 (11,1%)	0,560

Tabla 103. Diferencias en los factores de SM según la etiología

No hubo diferencias significativas en la HTA, ni en la distribución del factor TA como criterio de SM según la etiología del trasplante (tabla 104).

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea	p
TA \geq 130/85 (según criterio SM)	40 (25,3%)	35 (30,7%)	6 (23,1%)	3 (16,7%)	8 (21,6%)	0,619
HTA - criterio SM	50 (31,4%)	38 (33,6%)	8 (29,6%)	3 (16,7%)	9 (24,3%)	0,577
Glucemia-criterio SM	68 (45,6%)	36 (33,3%)	4 (16,7%)	4 (22,2%)	9 (26,5%)	0,011
TG-criterio SM	13 (9,5%)	17 (16,5%)	4 (17,4%)	5 (27,8%)	6 (18,2%)	0,182
HDL-criterio SM	9 (5,8%)	11 (11%)	3 (11,5%)	6 (33,3%)	9 (25,7%)	0,001

Tabla 104. HTA, Glucemia, Triglicéridos y HDL-colesterol según la etiología

El número y porcentaje de pacientes con glucemia elevada fue significativamente superior en la etiología alcohólica y VHC; mientras que el número y porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia no mostró diferencias significativas entre las etiologías. Con respecto a los niveles de HDL-colesterol, fueron significativamente más bajos en la CPB (tablas 104).

El número de factores de SM según la etiología del trasplante no mostró diferencias significativas (tabla 105).

Criterios SM	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea
0	45 (28,1%)	36 (31,6%)	11 (40,7%)	4 (22,2%)	18 (46,2%)
1	65 (40,6%)	43 (37,7%)	11 (40,7%)	8 (44,4%)	11 (28,2%)
2	31 (19,4%)	25 (21,9%)	2 (7,4%)	6 (33,3%)	6 (15,4%)
3	17 (10,6%)	10 (8,8%)	3 (11,1%)	0 (0%)	3 (7,7%)
4	2 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,6%)
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 105. Criterios de SM según la etiología (p=0,480)

El análisis del consumo de tabaco aporta datos significativos, predominando en la etiología alcohólica (tabla 106).

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea
No fumador	46 (28,8%)	57 (50%)	18 (66,7%)	18 (100%)	27 (67,5%)
Fumador	36 (22,5%)	22 (19,3%)	3 (11,1%)	0 (0%)	5 (12,5%)
Exfumador	78 (48,8%)	35 (30,7%)	6 (22,2%)	0 (0%)	8 (20%)

Tabla 106. Consumo de tabaco según la etiología (p<0,001)

4.2.3.2. Por etiología: SM al año postrasplante

Se observaron diferencias significativas en el peso, IMC, TAS y glucemia según la etiología del trasplante, con valores más altos en la etiología alcohólica; pero no en la TAD, triglicéridos y HDL-colesterol (tabla 107). De los 319 pacientes, 142 (44,5%) eran de etiología alcohólica, 99 (31,1%) VHC, 26 (8,1%) VHB, 17 (5,3%) CBP y 35 (16,9%) miscelánea.

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea	p
Peso (kg)	78,2 ± 13,9	72,7 ± 13,6	71,4 ± 11,1	59,9 ± 10,1	68,4 ± 13,4	0,001
IMC (kg/m²)	28,1 ± 4,5	25,7 ± 4,3	25,0 ± 4,4	23,6 ± 3,7	24,8 ± 3,9	0,001
TAS (mmHg)	125,2 ± 11,2	122,1 ± 10,3	118,5 ± 8,9	119,1 ± 8,1	122,0 ± 10,8	0,007
TAD (mmHg)	76,9 ± 7,9	76,4 ± 8,2	74,88 ± 7,92	76,0 ± 9,5	75,9 ± 7,1	0,771
Glucemia (mg/dl)	121,5 ± 45,5	104,6 ± 27,3	105,4 ± 19,6	98,1 ± 12,8	108,0 ± 46,9	0,003
Triglicéridos (mg/dl)	141,0 ± 82,2	143,2 ± 71,8	127,9 ± 54,8	103,9 ± 45,2	163,6 ± 132,6	0,155
HDL-Colesterol (mg/dl)	58,7 ± 21,0	54,9 ± 24,1	60,9 ± 20,2	64,5 ± 23,0	65,1 ± 25,0	0,345

Tabla 107. Diferencias en los parámetros más importantes al primer año postrasplante según la etiología

La obesidad, la HTA, la DM y el SM presentaron diferencias significativas, siendo el alcohol la etiología más relacionada con este hecho, seguida de VHC (tabla 108).

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea	p
Obesidad	46 (33,8%)	10 (10,8%)	4 (16,0%)	0 (0%)	3 (9,1%)	0,001
HTA	104 (73,8%)	61 (62,2%)	13 (50,0%)	6 (35,3%)	16 (45,7%)	0,001
Diabetes	85 (60,3%)	41 (41,0%)	4 (16,7%)	10 (38,5%)	11 (31,4%)	0,001
Hipertrigliceridemia	51 (36,2%)	36 (36,7%)	6 (23,1%)	3 (17,6%)	11 (31,4%)	0,387
Niveles bajos HDL-Colesterol	30 (28,6%)	24 (36,4%)	2 (13,3%)	4 (33,3%)	7 (35,0%)	0,469
Síndrome metabólico	45 (45,9%)	13 (20,6%)	0 (0%)	1 (9,1%)	4 (20,0%)	0,001

Tabla 108. Diferencias en los criterios de SM al año postrasplante según la etiología

La HTA fue más frecuente en la etiología alcohólica, alcanzando significación estadística para el criterio de SM. Se observaron diferencias con significación estadística en el criterio de glucemia, siendo más frecuente en la etiología enólica. No hubo diferencias significativas respecto a la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL-colesterol (tabla 109).

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea	p
HTA- criterio SM	104 (73,8%)	61 (62,2%)	13 (50,0%)	6 (35,3%)	16 (45,7%)	0,001
Glucemia-criterio SM	85 (60,3%)	41 (41,0%)	4 (16,7%)	10 (38,5%)	11 (31,4%)	0,001
TG-criterio SM	51 (36,2%)	36 (36,7%)	6 (23,1%)	3 (17,6%)	11 (31,4%)	0,387
HDL-criterio SM	30 (28,6%)	24 (36,4%)	2 (13,3%)	4 (33,3%)	7 (35,0%)	0,469

Tabla 109. Distribución de criterios de HTA, DM, Hipertrigliceridemia, HDL-colesterol al año postrasplante según la etiología.

Respecto al número de factores de SM, se observó que la etiología alcohólica es la que se asociaba con un mayor número de dichos factores de forma significativa (tabla 110).

Criterios SM	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea
0	6 (6,1%)	3 (4,8%)	3 (20,0%)	3 (27,3%)	5 (25,0%)
1	20 (20,4%)	25 (39,7%)	7 (46,7%)	4 (36,4%)	8 (40,0%)
2	27 (27,6%)	22 (34,9%)	5 (33,3%)	3 (27,7%)	3 (15,0%)
3	30 (30,6%)	8 (12,7%)	0 (0%)	1 (9,1%)	2 (10,0%)
4	13 (13,3%)	5 (7,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,0%)
5	2 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,0%)

Tabla 110. Criterios de SM al año postrasplante según la etiología (p=0,001)

Respecto a la inmunosupresión, no hubo diferencias en relación con la etiología al año postrasplante (tabla 111).

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea
FK	46 (31,9%)	39 (38,6%)	9 (34,6%)	3 (17,6%)	10 (27,8%)
FK+MMF	53 (36,8%)	23 (22,8%)	9 (34,6%)	8 (47,1%)	11 (30,6%)
CyA	10 (6,9%)	9 (8,9%)	2 (7,7%)	0 (0%)	1 (2,8%)
CyA+MMF	16 (11,1%)	10 (9,9%)	2 (7,7%)	4 (23,5%)	7 (19,4%)
mTOR	7 (4,9%)	7 (6,9%)	2 (7,7%)	0 (0%)	5 (13,9%)
mTOR+ICN	8 (5,6%)	11 (10,9%)	1 (3,8%)	2 (11,8%)	1 (2,8%)
mTOR+MMF	4 (2,8%)	2 (2,0%)	1 (3,8%)	0 (0%)	1 (2,8%)

Tabla 111. Diferencias en la inmunosupresión al año postrasplante según la etiología (p=0,326)

4.2.3.4. Por etiología: SM al quinto año postrasplante

Se observaron diferencias significativas en el peso, IMC, TAS, TAD, glucemia y triglicéridos, predominando en la etiología alcohólica (tabla 112). De los 204 pacientes, 91 (44,6%) eran de etiología alcohólica, 58 (28,4%) VHC, 20 (9,8%) VHB, 15 (7,3%) CBP y 20 (9,8%) miscelánea.

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea	p
Peso (kg)	85,4 ± 13,8	74,2 ± 15,3	69,3 ± 9,3	64,5 ± 13,2	74,2 ± 13,2	0,001
IMC (kg/m²)	29,4 ± 4,8	26,4 ± 4,8	24,8 ± 3,3	25,6 ± 5,6	26,9 ± 4,3	0,001
TAS (mmHg)	124,2 ± 9,8	120,6 ± 9,1	118,9 ± 6,2	116,7 ± 9,6	121,9 ± 8,3	0,009
TAD (mmHg)	78,9 ± 6,4	77,7 ± 6,4	74,7 ± 5,9	74,1 ± 9,2	78,5 ± 8,6	0,026
Glucemia (mg/dl)	126,1 ± 40,1	112,9 ± 40,1	104,6 ± 25,7	96,4 ± 14,9	120,0 ± 77,5	0,048
Triglicéridos (mg/dl)	147,3 ± 75,9	144,2 ± 82,8	104,9 ± 45,7	85,7 ± 32,9	131,8 ± 91,1	0,013
HDL-Colesterol (mg/dl)	63,1 ± 32,2	54,9 ± 23,5	72,8 ± 34,5	62,8 ± 21,7	62,9 ± 24,7	0,222

Tabla 112. Diferencias en los parámetros más importantes al quinto año postrasplante según la etiología

Entre los factores del SM según la etiología se observaron diferencias significativas en la obesidad, HTA, DM e hipertrigliceridemia, siendo más frecuentes en la etiología alcohólica (tabla 113).

Hubo diferencias significativas en cuanto a la HTA, hiperglucemia e hipertrigliceridemia en el contexto del SM. No así en el HDL-colesterol (tabla 114).

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea	p
Obesidad	40 (44,0%)	10 (17,9%)	1 (5,0%)	2 (14,3%)	6 (31,6%)	0,001
HTA	63 (69,2%)	35 (60,3%)	9 (45,0%)	5 (33,3%)	11 (55,0%)	0,044
Diabetes	53 (58,9%)	22 (37,9%)	5 (25,0%)	3 (20,0%)	6 (30,0%)	0,002
Hiper-TG	39 (43,3%)	20 (34,5%)	3 (15,0%)	1 (6,7%)	7 (35,0%)	0,020
Niveles bajos HDL-Colesterol	30 (38,5%)	17 (32,1%)	2 (11,8%)	5 (35,7%)	6 (33,3%)	0,336
Síndrome metabólico	47 (65,3%)	17 (23,6%)	2 (2,8%)	1 (1,4%)	5 (6,9%)	0,025

Tabla 113. Diferencias en los criterios de SM al quinto año postrasplante según la etiología

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea	p
HTA - criterio SM	63 (69,2%)	35 (60,3%)	9 (45,0%)	5 (33,3%)	11 (55,0%)	0,044
Glucemia-criterio SM	53 (58,9%)	22 (37,9%)	5 (25,0%)	3 (20,0%)	6 (30,0%)	0,002
TG-criterio SM	39 (43,3%)	20 (34,5%)	3 (15,0%)	1 (6,7%)	7 (35,0%)	0,020
HDL-criterio SM	3 (38,5%)	17 (32,1%)	2 (11,8%)	5(35,7%)	6 (33,3%)	0,336

Tabla 114. HTA, Glucemia, Triglicéridos y HDL-colesterol al quinto año postrasplante según la etiología

Respecto al número de factores de SM al quinto año según la etiología, se observaron diferencias significativas, siendo la etiología enólica la que se asocia con un mayor número de factores (tabla 115).

En cuanto a la inmunosupresión al quinto año postrasplante, sí que se observaron diferencias significativas; siendo la etiología VHC la que con más frecuencia recibe ciclosporina A. Además casi la mitad de los pacientes trasplantados por cirrosis etílica o por CBP reciben tratamiento combinado con tacrolimus y mofetilmicofenolato (tabla 116).

Crterios SM	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea
0	5 (5,5%)	8 (13,8%)	8 (40,0%)	5 (33,3%)	4 (20,0%)
1	13 (14,3%)	20 (34,5%)	7 (35,0%)	5 (33,3%)	6 (30,0%)
2	26 (28,6%)	13 (22,4%)	3 (15,0%)	4 (26,7%)	5 (25,0%)
3	30 (33,0%)	11 (19,0%)	1 (5,0%)	1 (6,7%)	1 (5,0%)
4	15 (16,5%)	5 (8,6%)	1 (5,0%)	0 (0%)	3 (15,0%)
5	2 (2,2%)	1 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,0%)

Tabla 115. Criterios de SM al año postrasplante según la etiología (p<0,001)

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea
FK	25 (27,8%)	27 (46,6%)	8 (40,0%)	4 (26,7%)	9 (45,0%)
FK+MMF	39 (43,3%)	8 (13,8%)	7 (35,0%)	7 (46,7%)	3(15,0%)
CyA	3 (3,3%)	7 (12,1%)	2 (10,0%)	1 (6,7%)	1 (5,0%)
CyA+MMF	7 (7,8%)	6 (10,3%)	2 (10,0%)	3 (20,0%)	4 (20,0%)
mTOR	11 (12,2%)	8 (13,8%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (15,0%)
mTOR+ICN	5 (5,6%)	2 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
mTOR+MMF	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 116. Diferencias en la inmunosupresión al quinto año postrasplante según la etiología (p=0,008)

4.2.3.5. Por etiología: SM al décimo año postrasplante

Se observaron diferencias significativas en el peso e IMC; siendo mayores en la etiología alcohólica (tabla 117). De los 71 pacientes, 31 (43,7%) eran de etiología alcohólica, 18 (25,3%) VHC, 10 (14,1%) VHB, 5 (7,1%) CBP y 7 (9,8%) miscelánea.

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea	p
Peso (kg)	88,9 ± 17,9	77,4 ± 16,3	70,4 ± 10,1	67,5 ± 18,5	77,2 ± 13,9	0,006
IMC (kg/m²)	32,3 ± 5,9	28,4 ± 5,6	25,1 ± 3,4	26,2 ± 7,4	25,9 ± 4,9	0,004
TAS (mmHg)	123,9 ± 9,8	120,6 ± 8,2	122,0 ± 9,2	115,0 ± 5,0	119,7 ± 4,9	0,228
TAD (mmHg)	78,3 ± 6,9	77,6 ± 8,1	79,0 ± 3,9	78,0 ± 4,5	79,0 ± 4,5	0,978
Glucemia (mg/dl)	129,7 ± 44,2	121,2 ± 52,8	107,2 ± 39,1	92,0 ± 15,9	108,9 ± 42,2	0,323
Triglicéridos (mg/dl)	147,9 ± 91,9	161,7 ± 160,3	128,5 ± 27,1	103,0 ± 40,4	209,2 ± 282,6	0,657
HDL-Colesterol (mg/dl)	54,1 ± 13,6	56,2 ± 18,1	56,5 ± 21,6	71,8 ± 23,7	73,9 ± 38,0	0,095

Tabla 117. Diferencias en los parámetros más importantes al décimo año postrasplante según la etiología

Entre los factores del SM según la etiología del trasplante, presentaron diferencias con significación estadística la obesidad, la hipertrigliceridemia y el SM, predominando también en la etiología alcohólica, seguida por el VHC (tabla 118).

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea	p
Obesidad	19 (61,3%)	5 (27,8%)	0 (0%)	1 (25,0%)	3 (37,5%)	0,007
HTA	24 (77,4%)	14 (77,8%)	5 (50,0%)	3 (60,0%)	3 (37,5%)	0,144
Diabetes	20 (64,5%)	6 (33,3%)	3 (30,0%)	1 (20,0%)	4 (50,0%)	0,090
Hipertrigliceridemia	13 (44,8%)	5 (27,8%)	3 (30,0%)	1 (20,0%)	2 (25,0%)	0,625
Hipercolesterolemia	16 (53,3%)	6 (37,5%)	2 (20,0%)	2 (40,0%)	3 (37,5%)	0,414
Síndrome metabólico	18 (60,0%)	5 (31,3%)	1 (10,0%)	1 (25,0%)	2 (25,0%)	0,025

Tabla 118. Diferencias en los parámetros más importantes al décimo año postrasplante según la etiología

No hubo diferencias significativas en cuanto a la HTA, hiperglucemia ni HDL-colesterol (tablas 170 y 171). Sí las hubo respecto a la hipertrigliceridemia, más relacionado con la etiología alcohólica (tabla 119).

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea	p
HTA- criterio SM	24 (77,4%)	14 (77,8%)	5 (50,0%)	3 (60,0%)	3 (37,5%)	0,144
Glucemia-criterio SM	20 (64,5%)	6 (33,3%)	3 (30,0%)	1 (20,0%)	4 (50,0%)	0,090
TG-criterio SM	13 (44,8%)	5 (27,8%)	3 (30,0%)	1 (20,0%)	2 (25,0%)	0,625
HDL-criterio SM	16 (53,3%)	6 (37,5%)	2 (20,0%)	2 (40,0%)	3 (37,5%)	0,414

Tabla 119. HTA, Glucemia, Triglicéridos y HDL-colesterol al décimo año postrasplante según la etiología

Respecto al número de factores de SM y la inmunosupresión al décimo año según la etiología del trasplante, no hubo diferencias significativas (tablas 120 y 121).

Crterios SM	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea
0	2 (6,7%)	1 (6,3%)	2 (20,0%)	1 (25,0%)	1 (12,5%)
1	2 (6,7%)	6 (37,5%)	4 (40,0%)	2 (50,0%)	3 (37,5%)
2	8 (26,7%)	4 (25,0%)	3 (30,0%)	0 (0%)	2 (25,0%)
3	7 (23,3%)	1 (6,3%)	1 (10,0%)	0 (0%)	1 (12,5%)
4	6 (20,0%)	4 (25,0%)	0 (0%)	1 (25,0%)	0 (0%)
5	5 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,5%)

Tabla 120. Diferencias en la inmunosupresión al décimo año postrasplante según la etiología (p=0,064)

	OH	VHC	VHB	CBP	Miscelánea
FK	8 (25,8%)	7 (38,9%)	3 (33,3%)	2 (40,0%)	2 (25,0%)
FK+MMF	11 (35,5%)	2 (11,1%)	2 (22,2%)	0 (0%)	3 (37,5%)
CyA	2 (6,5%)	5 (27,8%)	2 (22,2%)	1 (20,0%)	1 (12,5%)
CyA+MMF	2 (6,5%)	1 (5,6%)	2 (22,2%)	1 (20,0%)	1 (12,5%)
mTOR	5 (16,1%)	2 (11,1%)	0 (0%)	1 (20,0%)	1 (12,5%)
mTOR+ICN	2 (6,5%)	1 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
mTOR+MMF	1 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 121. Diferencias en la inmunosupresión al décimo año postrasplante según la etiología (p=0,884)

4.2.4. Estadística inferencial por SM

4.2.4.1. Por SM: por trasplantes realizados

Al considerar la presencia o no de SM en función de la etiología de la hepatopatía motivo del trasplante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 122).

	N	Sin SM	Con SM
OH	154	135 (43,8%)	19 (51,3%)
VHC	111	101 (32,7%)	10 (27,8%)
VHB	26	23 (7,4%)	3 (8,3%)
CBP	18	18 (5,8%)	0 (0%)
MISCELÁNEA	36	32 (10,4%)	4 (11,1%)
Total	345	309 (100%)	36 (100%)

Tabla 122. Diferencias en la presencia de SM según la etiología (p=0,304)

Respecto a la distribución entre ambos sexos no se observaron diferencias estadísticamente significativas, observándose que el 79% de los pacientes sin SM eran hombres, mientras que de los pacientes con SM lo eran el 77,8%. Respecto a las mujeres, fueron el 21% de los pacientes sin SM y el 22,2% de los que sí tuvieron SM (p=0,869)

Al analizar la puntuación MELD tampoco se observaron diferencias significativas (13,9 ± 4,9 en los pacientes sin SM, y 12,8 ± 5,4 en los pacientes con SM, p=208).

Tampoco se observaron diferencias significativas al analizar la presencia de SM en función de la indicación de trasplante (Tabla 123).

INDICACIÓN	N	Sin SM	Con SM
Child B-C	196	180 (58,3%)	16 (44,4%)
CHC	125	107 (34,6%)	18 (50,0%)
IHAG	13	12 (3,9%)	1 (2,8%)
Miscelánea	11	10 (3,2%)	1 (2,8%)
Total	345	309 (100%)	36 (100%)

Tabla 123. Diferencias en la presencia de SM según la indicación del TH ($p=0,346$)

4.2.4.2. Por SM: basal (pretrasplante)

Como era de esperar, hubo diferencias significativas en el peso, IMC, TAS, TAD, glucemia, triglicéridos y HDL-colesterol entre los pacientes con y sin SM (tabla 124); así como en todos los factores del SM (tabla 125).

	Sin SM	Con SM	p
Peso (kg)	72,5 ± 12,7	85,1 ± 17,1	0,001
Talla (cm)	166,8 ± 8,0	165,2 ± 10,1	0,265
IMC (kg/m²)	26,1 ± 4,2	31,1 ± 4,6	0,001
TAS (mmHg)	117,5 ± 16,7	142,3 ± 29,3	0,001
TAD (mmHg)	72,3 ± 10,5	81,6 ± 14,4	0,001
Glucemia (mg/dl)	104,8 ± 37,1	124,9 ± 47,9	0,003
Triglicéridos (mg/dl)	100,3 ± 43,0	136,9 ± 64,1	0,001
HDL-Colesterol (mg/dl)	64,8 ± 17,3	54,6 ± 17,1	0,001

Tabla 124. Diferencias en los parámetros más importantes según la presencia de SM

	Sin SM	Con SM	p
Obesidad	16 (14,9%)	24 (68,6%)	0,001
HTA	75 (24,3%)	32 (88,9%)	0,001
Diabetes	93 (31,6%)	26 (72,2%)	0,001
Hipertrigliceridemia	29 (10,5%)	15 (42,9%)	0,001
Niveles bajos HDL-colesterol	23 (7,7%)	14 (38,9%)	0,001

Tabla 125. Diferencias en los factores de SM según la presencia de SM.

En la tabla 126 se representan las diferencias en la distribución de los grupos SEEDO en los pacientes con y sin SM, predominando la obesidad en el grupo de SM.

	Sin SM	Con SM
Insuficiente	3 (1,0%)	0 (0%)
Normopeso	131 (42,5%)	2 (5,7%)
Sobrepeso I	61 (19,8%)	6 (17,1%)
Sobrepeso II	67 (21,8%)	3 (8,6%)
Obesidad I	35 (11,4%)	17 (48,6%)
Obesidad II	11 (3,6%)	6 (17,1%)
Obesidad III	0 (0%)	1 (2,9%)

Tabla 126. Diferencias en los factores de SM según la presencia de SM (p=0,029)

También hubo cifras mayores de TA y más HTA en el grupo con SM (tabla 127).

	Sin SM	Con SM	P
Óptima	152 (49,4%)	6 (17,1%)	0,001
Normal	93 (30,2%)	1 (2,9%)	
Normal-alto	24 (7,8%)	7 (20,0%)	
HTA I	27 (8,8%)	12 (34,3%)	
HTA II	9 (2,9%)	7 (20,0%)	
HTA III	3 (1,0%)	2 (5,7%)	
TA ≥ 130/85 (según SM)	63 (20,5%)	28 (80,0%)	0,001
HTA- criterio SM	75 (24,3%)	32 (88,9%)	0,001

Tabla 127. Distribución de los grupos de TA criterios de HTA según la presencia de SM

Igualmente, el número y porcentaje de pacientes con glucemia elevada fue significativamente superior en el grupo de SM; que además precisaron más frecuentemente tratamiento antidiabético. Los pacientes con hipertrigliceridemia y con bajos niveles de HDL-colesterol también fueron significativamente superiores en el grupo de SM (tablas 128).

	Sin SM	Con SM	p
Glucemia > 100 mg/dl	67 (22,8%)	21 (58,3%)	0,001
Tratamiento anti-DM			0,008
- Ninguno	249 (80,8%)	22 (61,1%)	
- Uno	58 (18,8%)	13 (36,1%)	
- Dos	1 (0,3%)	1 (2,8%)	
Glucemia-criterio SM	93 (31,6%)	26 (72,2%)	0,001
Triglicéridos > 150 mg/dl	29 (10,4%)	14 (40,0%)	0,001
TG-criterio SM	29 (10,5%)	15 (42,9%)	0,001
Niveles bajos HDL-colesterol	21 (7,0%)	13 (36,1%)	0,001
HDL-criterio SM	23 (7,7%)	14 (38,9%)	0,001

Tabla 128. DM, Triglicéridos y HDL-colesterol según la presencia de SM

Sin embargo, respecto al consumo de tabaco no hubo diferencias significativas (tabla 129).

	Sin SM	Con SM
No fumador	142 (46,0%)	18 (50,0%)
Fumador	58 (18,8%)	6 (16,7%)
Exfumador	109 (35,3%)	12 (33,3%)

Tabla 129. Consumo de tabaco según la presencia de SM (p=0,893)

4.2.4.3. Por SM: al año postrasplante

Al analizar las diferencias en el peso, IMC, TAS, TAD, glucemia, triglicéridos y HDL-colesterol entre los pacientes con y sin SM, solamente el peso, IMC, TAS y triglicéridos estuvieron significativamente más elevados en el grupo con SM (tabla 130).

	Sin SM	Con SM	p
Peso (kg)	72,7 ± 13,24	82,6 ± 17,2	0,001
IMC (kg/m²)	26,0 ± 4,3	29,5 ± 4,2	0,001
TAS (mmHg)	122,5 ± 10,4	128,4 ± 11,7	0,004
TAD (mmHg)	76,5 ± 8,2	75,9 ± 7,2	0,690
Glucemia (mg/dl)	112,0 ± 39,5	114,4 ± 33,9	0,752
Triglicéridos (mg/dl)	133,5 ± 70,6	162,3 ± 89,1	0,038
HDL-Colesterol (mg/dl)	58,7 ± 23,1	52,3 ± 14,6	0,182

Tabla 130. Diferencias en los parámetros más importantes al primer año postrasplante según la presencia de SM

Con respecto a los criterios de SM, solamente la obesidad y la HTA fueron significativamente más elevados en el grupo con SM (tabla 131).

	Sin SM	Con SM	p
Obesidad	42 (16,9%)	13 (43,3%)	0,001
HTA	161 (61,9%)	25 (80,6%)	0,040
Diabetes	123 (47,1%)	17 (54,8%)	0,416
Hipertrigliceridemia	82 (31,4%)	13 (43,3%)	0,187
Niveles bajos HDL-Colesterol	56 (31,8%)	8 (32,0%)	0,985

Tabla 131. Diferencias en los criterios de SM al año postrasplante según la presencia de SM

En cuanto a la distribución de los grupos SEEDO, hubo diferencias significativas con más frecuencia de sobrepeso y obesidad en el grupo con SM (tabla 132). Además, la HTA fue más frecuente también en el grupo con SM alcanzando significación estadística (tabla 133).

	Sin SM	Con SM
Insuficiente	7 (2,8%)	1 (3,3%)
Normopeso	106 (42,7%)	4 (13,3%)
Sobrepeso I	40 (16,1%)	2 (6,7%)
Sobrepeso II	53 (21,4%)	10 (33,3%)
Obesidad I	33 (13,3%)	10 (33,3%)
Obesidad II	8 (3,2%)	3 (10,0%)
Obesidad III	1 (0,4%)	0 (0%)

Tabla 132. Distribución de peso (SEEDO) al año postrasplante según la presencia de SM (p=0,004)

	Sin SM	Con SM	P
Óptima	54 (20,8%)	2 (6,5%)	0,029
Normal	120 (46,3%)	12 (38,7%)	
Normal-alto	47 (18,1%)	11 (35,5%)	
HTA I	37 (14,3%)	5 (16,1%)	
HTA II	1 (0,4%)	1 (3,2%)	
HTA III	0 (0%)	0 (0%)	
TA ≥ 130/85 (según SM)	85 (32,8%)	17 (54,8%)	0,015
HTA - criterio SM	161 (61,9%)	25 (80,6%)	0,040

Tabla 133. Distribución de los grupos de TA y criterios de HTA al año postrasplante según la presencia de SM

Los niveles elevados de glucemia, tanto en general como considerados según criterio de SM, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, ni la necesidad de tratamiento antidiabético. Tampoco en cuanto a la frecuencia de hipertrigliceridemia ni de niveles bajos de HDL-colesterol (tabla 134).

	Sin SM	Con SM	p
GLUCEMIA > 100 mg/dl	97 (37,0%)	12 (38,7%)	0,854
Tratamiento anti-DM			0,769
- Ninguno	194 (74,0%)	22 (71,0%)	
- Uno	64 (24,4%)	8 (25,8%)	
- Dos	4 (1,5%)	1 (3,2%)	
Glucemia-criterio SM	123 (47,1%)	17 (54,8%)	0,416
TRIGLICERIDOS > 150 mg/dl	82 (31,3%)	13 (41,9%)	0,231
TG-criterio SM	82 (31,4%)	13 (43,3%)	0,187
Niveles bajos HDL-COLESTEROL	43 (24,9%)	6 (24,0%)	0,926
HDL - criterio SM	56 (31,8%)	8 (32,0%)	0,985

Tabla 134. DM, Triglicéridos y HDL-colesterol al año postrasplante según la presencia de SM

Aunque hubo claras diferencias en el número de factores de SM al año según la presencia o no de SM, éstas no llegaron a ser significativas (tabla 135).

Criterios SM	Sin SM	Con SM
0	18 (10,7%)	1 (4,3%)
1	55 (32,5%)	3 (13,0%)
2	48 (28,4%)	8 (34,8%)
3	35 (20,7%)	5 (21,7%)
4	11 (6,5%)	5 (21,7%)
5	2 (1,2%)	1 (4,3%)

Tabla 135. Criterios de SM al año postrasplante según la presencia de SM (p=0,060)

Los pacientes sin SM basal tuvieron una probabilidad alta de no tenerlo al primer año, con una diferencia cercana a la significación estadística (tabla 136).

	Sin SM 1 año	Con SM 1 año	
Sin SM basal	121 (71,6%)	48 (28,4%)	169 (100%)
Con SM basal	12 (52,2%)	11 (47,8%)	23 (100%)
Total	133 (69,3%)	59 (30,7%)	192 (100%)

Tabla 136. SM al año postrasplante según la presencia de SM basal (p=0,058)

En cambio, no hubo diferencias en cuanto al tipo de inmunosupresión al año postrasplante en los grupos con y sin SM (tabla 137).

	Sin SM	Con SM	
FK	92 (70,2%)	39 (29,8%)	131 (100%)
CyA	20 (64,5%)	11 (35,5%)	31 (100%)
mTOR	22 (66,7%)	11 (33,3%)	33 (100%)
	134 (68,7%)	61 (31,3%)	195 (100%)

Tabla 137. Diferencias en la inmunosupresión al año postrasplante según la presencia de SM (p=0,795)

4.2.4.4. Por SM: al quinto año postrasplante

Al quinto año, se detectaron diferencias significativas en todos los factores entre los pacientes con y sin SM (tabla 138).

	Sin SM	Con SM	p
Peso (kg)	72,2 ± 12,9	83,4 ± 14,8	0,001
IMC (kg/m²)	26,0 ± 4,2	30,2 ± 5,0	0,001
TAS (mmHg)	120,5 ± 8,9	124,8 ± 10,0	0,004
TAD (mmHg)	76,3 ± 6,9	80,1 ± 6,7	0,001
Glucemia (mg/dl)	104,2 ± 30,9	139,8 ± 52,2	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	109,8 ± 49,5	174,8 ± 97,2	0,001
HDL-Colesterol (mg/dl)	67,4 ± 28,6	51,0 ± 27,2	0,001

Tabla 138. Diferencias en los parámetros más importantes al quinto año postrasplante según la presencia de SM

En cuanto a los factores del SM, todos ellos fueron más frecuentes de forma significativa en el grupo con SM (tabla 139).

	Sin SM	Con SM	p
Obesidad	16 (31,4%)	35 (68,6%)	0,001
HTA	55 (48,2%)	59 (51,8%)	0,001
Diabetes	27 (32,5%)	56 (67,5%)	0,001
Hipertrigliceridemia	21 (33,9%)	41 (66,1%)	0,001
Niveles bajos HDL-Colesterol	14 (24,6%)	43 (75,4%)	0,001

Tabla 139. Diferencias en los criterios de SM al quinto año postrasplante según la presencia de SM

Respecto a la distribución de los grupos SEEDO, también hubo más sobrepeso y obesidad en el grupo con SM, con diferencias que fueron muy significativas (tabla 140). Respecto a la HTA también hubo diferencias entre ambos grupos (tabla 141).

	Sin SM	Con SM
Insuficiente	4 (100%)	0 (0%)
Normopeso	43 (82,7%)	9 (17,3%)
Sobrepeso I	26 (74,3%)	9 (25,7%)
Sobrepeso II	26 (65,0%)	14 (35,0%)
Obesidad I	13 (34,2%)	25 (65,8%)
Obesidad II	3 (30,0%)	7 (70,0%)
Obesidad III	0 (0%)	3 (100%)

Tabla 140. Distribución de peso (SEEDO) al quinto año postrasplante según la presencia de SM (p<0,001)

	Sin SM	Con SM	P
Óptima	28 (82,4%)	6 (17,6%)	0,001
Normal	68 (69,4%)	30 (30,6%)	
Normal-alto	14 (43,8%)	18 (56,3%)	
HTA I	8 (40,0%)	12 (60,0%)	
HTA II	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
HTA III	0 (0%)	0 (0%)	
TA ≥ 130/85 (según SM)	23 (41,8%)	32 (58,2%)	0,001
HTA - criterio SM	55 (48,2%)	59 (51,8%)	0,001

Tabla 141. Grupos de TA y criterios de HTA al quinto año postrasplante según la presencia de SM

También hubo diferencias significativas en los niveles de glucemia (tanto en general como considerados según criterio de SM) y en la necesidad de tratamiento antidiabético; así como en cuanto a la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL-colesterol (Tabla 142).

	Sin SM	Con SM	p
GLUCEMIA > 100 mg/dl	25 (33,3%)	50 (66,7%)	0,001
Tratamiento anti-DM			0,001
- Ninguno	105 (76,1%)	33 (23,9%)	
- Uno	12 (26,7%)	33 (76,3%)	
- Dos	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Glucemia-criterio SM	27 (32,5%)	56 (67,5%)	0,001
TRIGLICERIDOS > 150 mg/dl			
	20 (32,8%)	41 (67,2%)	0,001
TG-criterio SM	21 (33,9%)	41 (66,1%)	0,001
Niveles bajos HDL-COLESTEROL			
	10 (27,0%)	27 (73,0%)	0,001
HDL - criterio SM	14 (24,6%)	43 (75,4%)	0,001

Tabla 142. DM, Triglicéridos y HDL-colesterol al quinto año postrasplante según la presencia de SM

La probabilidad de presentar SM al quinto año postrasplante en función de la presencia de SM basal pretrasplante fue superior en los pacientes con SM basal, aunque no fue estadísticamente significativa (tabla 143).

	Sin SM 5 años	Con SM 5 años	TOTAL
Sin SM basal	111 (65,3%)	59 (34,7%)	170 (100%)
Con SM basal	5 (45,5%)	6 (54,5%)	11 (100%)
Total	116 (64,1%)	65 (35,9%)	181 (100%)

Tabla 143. SM al quinto año postrasplante según la presencia de SM basal (p=0,206)

En cuanto al tipo de inmunosupresión al quinto año postrasplante, no hubo diferencias significativas según tuvieran o no SM (Tabla 144).

	Sin SM	Con SM	
FK	83 (63,8%)	47 (36,2%)	130 (100%)
CyA	22 (68,8%)	10 (31,3%)	32 (100%)
mTOR	13 (54,2%)	11 (45,8%)	24 (100%)
	118 (63,4%)	68 (36,6%)	186 (100%)

Tabla 144. Inmunosupresión al quinto año postrasplante según la presencia de SM ($p=0,525$)

4.2.4.5. Por SM: al décimo año postrasplante

Como se puede ver en la tabla 145 las diferencias en el peso, IMC, TAS, glucemia y triglicéridos entre los pacientes con y sin SM al décimo año también mostraron diferencias significativas (excepto la TAD y los niveles de HDL-colesterol).

	Sin SM	Con SM	p
Peso (kg)	74,7 ± 15,9	88,8 ± 17,6	0,001
IMC (kg/m²)	27,3 ± 5,4	32,6 ± 6,1	0,001
TAS (mmHg)	119,6 ± 7,2	125,7 ± 10,0	0,009
TAD (mmHg)	79,2 ± 7,2	76,9 ± 5,3	0,177
Glucemia (mg/dl)	101,3 ± 24,5	140,7 ± 47,7	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	103,3 ± 33,1	209,8 ± 164,6	0,003
HDL-Colesterol (mg/dl)	62,5 ± 18,5	54,3 ± 24,5	0,123

Tabla 145. Diferencias en los parámetros más importantes al décimo año postrasplante según la presencia de SM

Todos los factores del SM mostraron diferencias muy significativas entre los pacientes con y sin SM al décimo año (tabla 146).

	Sin SM	Con SM	p
Obesidad	8 (29,6%)	19 (70,4%)	0,001
HTA	22 (47,8%)	44 (52,2%)	0,005
Diabetes	9 (29,0%)	22 (71,0%)	0,001
Hipertrigliceridemia	3 (13,6%)	19 (86,4%)	0,001
Niveles bajos HDL-Colesterol	8 (28,6%)	20 (71,4%)	0,001

Tabla 146. Diferencias en los criterios de SM al décimo año postrasplante según la presencia de SM

Respecto a la distribución de los grupos SEEDO, también hubo más sobrepeso y obesidad en el grupo con SM, con diferencias que fueron muy significativas (tabla 147). En relación a la HTA también hubo diferencias entre ambos grupos (tablas 148).

	Sin SM	Con SM
Insuficiente	0 (0%)	0 (0%)
Normopeso	14 (82,4%)	3 (17,6%)
Sobrepeso I	8 (80,0%)	2 (20,0%)
Sobrepeso II	9 (75,0%)	3 (25,0%)
Obesidad I	5 (33,3%)	10 (66,7%)
Obesidad II	2 (25,0%)	6 (75,0%)
Obesidad III	1 (25,0%)	3 (75,0%)

Tabla 147. Distribución de peso (SEEDO) al décimo año postrasplante según la presencia de SM SM ($p=0,004$)

	Sin SM	Con SM	P
Óptima	8 (66,7%)	4 (33,3%)	0,620
Normal	21 (63,6%)	12 (36,4%)	
Normal-alto	4 (44,4%)	5 (55,6%)	
HTA I	6 (50,0%)	6 (50,0%)	
HTA II	0 (0%)	0 (0%)	
HTA III	0 (0%)	0 (0%)	
TA \geq 130/85 (según SM)			
	6 (50,0%)	6 (50,0%)	0,479
HTA - criterio SM			
	22 (47,8%)	44 (52,2%)	0,005

Tabla 148. Grupos de TA y criterios de HTA al décimo año postrasplante según la presencia de SM

Los niveles elevados de glucemia, tanto en general como considerados según criterio de SM, mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. También se detectaron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de hipertrigliceridemia y de niveles bajos de HDL-colesterol (tabla 149).

	Sin SM	Con SM	p
GLUCEMIA > 100 mg/dl	7 (26,9%)	19 (73,1%)	0,001
Glucemia-criterio SM	9 (29,0%)	22 (71,0%)	0,001
TRIGLICERIDOS > 150 mg/dl	3 (14,3%)	18 (85,7%)	0,009
TG - criterio SM	3 (13,6%)	19 (86,4%)	0,001
Niveles bajos HDL-COLESTEROL	4 (28,6%)	10 (71,4%)	0,001
HDL - criterio SM	8 (28,6%)	20 (71,4%)	0,001

Tabla 149. DM, Triglicéridos y HDL-colesterol al décimo año postrasplante según la presencia de SM

En cambio, no hubo diferencias en cuanto al tipo de inmunosupresión al décimo año postrasplante en los grupos de edad (tabla 150).

	Sin SM	Con SM	
FK	23 (62,2%)	14 (37,8%)	37 (100%)
CyA	11 (64,7%)	6 (35,3%)	17 (100%)
mTOR	4 (36,4%)	7 (63,6%)	11 (100%)
	38 (58,5%)	27 (41,5%)	65 (100%)

Tabla 150. Inmunosupresión al décimo año postrasplante según la presencia de SM (p=0,260)

4.2.5. Estadística inferencial por mortalidad

4.2.5.1. Por mortalidad: de todos los pacientes trasplantados

Se estudió la distribución de las etiologías en función de la mortalidad de los pacientes trasplantados, incluyendo en este caso los retrasplantes, dado que su exclusión ocasionaría un sesgo de la mortalidad de nuestra población (al excluir un grupo con probable peor supervivencia que la media), observando que las diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 151). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la indicación del trasplante (tabla 152) ni en el sexo o el tabaco (tabla 153) según la mortalidad.

	N	VIVOS	EXITUS
OH	172 (44,6%)	101 (43,0%)	71 (47,0%)
VHC	122 (31,6%)	74 (31,5%)	48 (31,8%)
VHB	27 (7,0%)	21 (8,9%)	6 (4,0%)
CBP	20 (5,2%)	13 (5,5%)	7 (4,6%)
MISCELÁNEA	45 (11,7%)	26 (11,1%)	19 (12,6%)
Total	386 (100%)	235 (100%)	151 (100%)

Tabla 151. Diferencias en la etiología en función de la mortalidad (p=0,420)

INDICACIÓN	N	VIVOS	EXITUS
Child B-C	215 (55,7%)	138 (58,7%)	77 (51,0%)
CHC	141 (36,5%)	81 (34,5%)	60 (39,7%)
IHAG	19 (4,9%)	11 (4,7%)	8 (5,3%)
Miscelánea	11 (2,8%)	5 (2,1%)	6 (4,0%)
Total	386 (100%)	235 (100%)	151 (100%)

Tabla 152. Diferencias en la indicación del trasplante en función de la mortalidad (p=0,415)

	N	VIVOS	EXITUS
Mujer	85 (22%)	50 (21,3%)	35 (23,2%)
Hombre	301 (78%)	185 (78,7%)	116 (76,8%)
p= 0,660	386 (100%)	235 (100%)	151 (100%)
No fumador	179 (46,4%)	111 (47,2%)	68 (45,0%)
Fumador	73 (18,9%)	43 (18,3%)	30 (19,9%)
Exfumador	134 (34,7%)	81 (34,5%)	53 (35,1%)
P=0,893	386 (100%)	235 (00%)	151 (100%)

Tabla 153. Diferencias en el sexo y el hábito tabáquico en función de la mortalidad

Asimismo tampoco hubo diferencias significativas en mortalidad según la puntuación MELD ($13,7 \pm 4,8$ en los vivos y $13,9 \pm 5,0$ en los exitus, $p=0,742$).

4.2.5.2. Por mortalidad: SM basal (pretrasplante)

No hubo diferencias significativas en la mortalidad según la presencia o no de obesidad, HTA, hipertrigliceridemia o SM pretrasplante. En cambio, sí las hubo con la hiperglucemia y los niveles bajos de HDL-colesterol (tabla 154).

Respecto a las diferencias en la mortalidad en los pacientes que cumplen alguno de los criterios de SM, solo fue significativo para la diabetes (tabla 155).

OBESIDAD basal	N	VIVOS	EXITUS
NO	280 (78,9%)	171 (76,3%)	109 (83,2%)
SI	75 (21,1%)	53 (23,7%)	22 (16,8%)
p=0,126	355 (100%)	224 (100%)	131 (100%)
HTA basal			
NO	246 (69,5%)	151 (66,8%)	95 (74,2%)
SI	108 (30,5%)	75 (33,2%)	33 (25,8%)
p=0,146	354 (100%)	226 (100%)	128 (100%)
DM basal			
NO	212 (63,7%)	143 (68,8%)	69 (55,2%)
SI	121 (36,3%)	65 (31,3%)	56 (44,8%)
p=0,013	333 (100%)	208 (100%)	125 (100%)
Hiper-TG basal			
NO	269 (85,7%)	170 (86,3%)	99 (84,6%)
SI	45 (14,3%)	27 (13,7%)	18 (15,4%)
p=0,681	314 (100%)	197 (100%)	117 (100%)
Bajo HDL-Colesterol			
NO	304 (88,6%)	189 (86,3%)	115 (92,7%)
SI	39 (11,4%)	30 (13,7%)	9 (7,3%)
p=0,071	343 (100%)	219 (100%)	124 (100%)
SM BASAL			
NO	309 (89,6%)	196 (89,1%)	113 (90,4%)
SI	36 (10,4%)	24 (10,9%)	12 (9,6%)
p=0,702	345 (100%)	220 (100%)	125 (100%)

Tabla 154. Diferencias en la obesidad, HTA, DM, hipertrigliceridemia, dislipemia y SM pretrasplante en función de la mortalidad

	VIVOS	EXITUS	p
Obesidad	53 (23,7%)	22 (16,8%)	0,126
HTA	75 (33,2%)	33 (25,8%)	0,146
Diabetes	65 (31,3%)	56 (44,8%)	0,013
Hipertrigliceridemia	27 (13,7%)	18 (15,4%)	0,681
Niveles bajos HDL-Colesterol	30 (13,7%)	9 (7,3%)	0,071
Síndrome metabólico	24 (10,9%)	12 (9,6%)	0,702

Tabla 155. Diferencias en los factores de SM en función de la mortalidad

Al analizar la mortalidad en relación con el número de factores de SM basal tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 156).

Nº de factores	VIVOS	EXITUS	N
0	72 (31,7%)	42 (32,1%)	114 (31,8%)
1	85 (37,4%)	53 (40,5%)	138 (38,5%)
2	46 (20,3%)	24 (18,3%)	70 (19,6%)
3	22 (9,7%)	11 (8,4%)	33 (9,2%)
4	2 (0,9%)	1 (0,8%)	3 (0,8%)
TOTAL	227 (100%)	131 (100%)	358 (100%)

Tabla 156. Diferencias en el número de factores de SM en función de la mortalidad (p=0,971)

4.2.5.3. Por mortalidad: SM al año postrasplante

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad según la obesidad, HTA, diabetes, hipertrigliceridemia y SM al año postrasplante. Los niveles bajos de HDL-colesterol sí mostraron significación estadística (tabla 157)

OBESIDAD 1 año	N	VIVOS	EXITUS
NO	239 (79,1%)	170 (76,6%)	69 (86,3%)
SI	63 (20,9%)	52 (23,4%)	11 (13,8%)
p=0,068	302 (100%)	222 (100%)	80 (100%)
HTA 1 año			
N	VIVOS	EXITUS	
NO	117 (36,9%)	90 (38,8%)	27 (31,8%)
SI	200 (63,1%)	142 (61,2%)	58 (68,2%)
p=0,251	317 (100%)	232 (100%)	85 (100%)
DM 1 año			
N	VIVOS	EXITUS	
NO	168 (52,7%)	128 (55,2%)	40 (46,0%)
SI	151 (47,3%)	104 (44,8%)	47 (54,0%)
p=0,143	319 (100%)	232 (100%)	87 (100%)
Hiper-TG 1 año			
N	VIVOS	EXITUS	
NO	210 (66,2%)	154 (66,7%)	56 (65,1%)
SI	107 (33,8%)	77 (33,3%)	30 (34,9%)
p=0,795	317 (100%)	231 (100%)	86 (100%)
Bajo HDL-Colesterol			
N	VIVOS	EXITUS	
NO	151 (69,3%)	112 (67,1%)	39 (76,5%)
SI	67 (30,7%)	55 (32,9%)	12 (23,5%)
p=0,047	218 (100%)	167 (100%)	51 (100%)
SM 1 año			
N	VIVOS	EXITUS	
NO	144 (69,6%)	106 (66,7%)	38 (79,2%)
SI	63 (30,4%)	53 (33,3%)	10 (20,8%)
p=0,099	207 (100%)	159 (100%)	48 (100%)

Tabla 157. Diferencias en la obesidad, HTA, DM, hipertrigliceridemia, dislipemia y SM al año postrasplante en función de la mortalidad

No hubo diferencias en la mortalidad en los pacientes que cumplen alguno de los criterios de SM al año postrasplante (tabla 158), ni en relación con el número de factores de SM al año postrasplante (tabla 159).

	VIVOS	EXITUS	p
Obesidad	52 (23,4%)	11 (13,8%)	0,068
HTA	142 (61,2%)	58 (68,2%)	0,251
Diabetes	104 (44,8%)	47 (54,0%)	0,143
Hipertrigliceridemia	77 (33,3%)	30 (34,9%)	0,795
Niveles bajos HDL-Colesterol	55 (32,9%)	12 (23,5%)	0,047
Síndrome metabólico	53 (33,3%)	10 (20,8%)	0,099

Tabla 158. Diferencias en los factores de SM en función de la mortalidad

Nº de factores 1 año	VIVOS	EXITUS	N
0	15 (9,4%)	5 (10,4%)	20 (9,7%)
1	49 (30,8%)	15 (31,3%)	64 (30,9%)
2	42 (26,4%)	18 (37,5%)	60 (29,0%)
3	35 (22,0%)	6 (12,5%)	41 (19,8%)
4	15 (9,4%)	4 (8,3%)	19 (9,2%)
5	3 (1,9%)	0 (0%)	3 (1,4%)
TOTAL	159 (100%)	48 (100%)	207 (100%)

Tabla 159. Diferencias en el número de factores de SM en función de la mortalidad (p=0,515)

4.2.5.4. Por mortalidad: SM al quinto año postrasplante

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad con la obesidad, HTA, diabetes, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL-colesterol y SM al quinto año postrasplante (tabla 160).

OBESIDAD 5 años	N	VIVOS	EXITUS
NO	141 (70,5%)	117 (68,8%)	24 (80,0%)
SI	59 (29,5%)	53 (31,2%)	6 (20,0%)
p=0,216	200 (100%)	170 (100%)	30 (100%)
HTA 5 años			
NO	81 (39,7%)	71 (41,0%)	10 (32,3%)
SI	123 (60,3%)	102 (59,0%)	21 (67,7%)
p=0,357	204 (100%)	173 (100%)	31 (100%)
DM 5 años			
NO	114 (56,2%)	96 (55,8%)	18 (58,1%)
SI	89 (43,8%)	76 (44,4%)	13 (41,9%)
p=0,143	203 (100%)	172 (100%)	31 (100%)
Hiper-TG 5 años			
NO	133 (65,5%)	112 (65,1%)	21 (67,7%)
SI	70 (34,5%)	60 (34,9%)	10 (32,3%)
p=0,777	203 (100%)	172 (100%)	31 (100%)
Bajo HDL-Colesterol			
NO	120 (66,7%)	102 (66,2%)	18 (69,2%)
SI	60 (33,3%)	52 (33,8%)	8 (30,8%)
p=0,764	180 (100%)	154 (100%)	26 (100%)
SM 5 años			
NO	123 (63,1%)	103 (62,4%)	20 (66,7%)
SI	72 (36,9%)	62 (37,6%)	10 (33,3%)
p=0,658	195 (100%)	165 (100%)	30 (100%)

Tabla 160. Diferencias en la obesidad, HTA, DM, hipertrigliceridemia, dislipemia y SM al quinto año posttrasplante en función de la mortalidad

Tampoco las hubo en los pacientes que cumplen alguno de los criterios de SM al quinto año postrasplante (tabla 161), ni en relación con el número de factores de SM al quinto año postrasplante (tabla 162).

	VIVOS	EXITUS	p
Obesidad	53 (31,2%)	6 (20,0%)	0,216
HTA	102 (59,0%)	21 (67,7%)	0,357
Diabetes	76 (44,4%)	13 (41,9%)	0,143
Hipertrigliceridemia	60 (34,9%)	10 (32,3%)	0,777
Niveles bajos HDL-Colesterol	52 (33,8%)	8 (30,8%)	0,764
Síndrome metabólico	62 (37,6%)	10 (33,3%)	0,658

Tabla 161. Diferencias en los factores de SM en función de la mortalidad

Nº de factores 5 años	VIVOS	EXITUS	N
0	25 (14,5%)	5 (16,1%)	30 (14,7%)
1	43 (24,9%)	8 (25,8%)	51 (25,0%)
2	43 (24,9%)	8 (25,8%)	51 (25,0%)
3	38 (22,0%)	6 (14,9%)	44 (21,6%)
4	20 (11,6%)	4 (12,9%)	19 (9,2%)
5	4 (2,3%)	0 (0%)	24 (11,8%)
TOTAL	173 (100%)	31 (100%)	207 (100%)

Tabla 162. Diferencias en el número de factores de SM en función de la mortalidad (p=0,912)

4.2.5.5. Por mortalidad: SM al décimo año postrasplante

En cuanto a la mortalidad al décimo año postrasplante, no hubo diferencias estadísticamente según la presencia de obesidad, HTA, diabetes, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL-colesterol y SM al quinto año postrasplante (tabla 163).

OBESIDAD 10 años	N	VIVOS	EXITUS
NO	43 (60,6%)	42 (60,0%)	1 (100,0%)
SI	28 (39,4%)	28 (40,0%)	0 (0%)
p=0,416	71 (100%)	70 (100%)	1 (100%)
HTA 10 años			
NO	23 (31,9%)	23 (32,4%)	0 (0%)
SI	49 (68,1%)	48 (67,6%)	1 (100%)
p=0,490	72 (100%)	71 (100%)	1 (100%)
DM 10 años			
NO	38 (52,8%)	37 (52,1%)	1 (100%)
SI	34 (47,2%)	34 (47,9%)	0 (0%)
p=0,341	72 (100%)	72 (100%)	1 (100%)
Hiper-TG 10 años			
NO	46 (65,7%)	45 (65,2%)	1 (100%)
SI	24 (34,3%)	24 (34,8%)	0 (0%)
p=0,467	70 (100%)	69 (100%)	1 (100%)
Bajo HDL-Colesterol			
NO	40 (58,0%)	39 (57,4%)	1 (100%)
SI	29 (42,0%)	29 (42,6%)	0 (0%)
p=0,391	69 (100%)	68 (100%)	1 (100%)
SM 10 años			
NO	41 (60,3%)	40 (59,7%)	1 (100%)
SI	27 (39,7%)	27 (40,3%)	0 (0%)
p=0,414	68 (100%)	67 (100%)	1 (100%)

Tabla 163. Diferencias en la obesidad, HTA, DM, hipertrigliceridemia, dislipemia y SM al décimo año postrasplante en función de la mortalidad

Tampoco hubo diferencias significativas en la mortalidad en los pacientes que cumplen alguno de los criterios de SM al décimo año postrasplante (tabla 164) ni con el número de factores de SM que presentan (tabla 165).

	VIVOS	EXITUS	p
Obesidad	28 (40,0%)	0 (0%)	0,416
HTA	48 (67,6%)	1 (100%)	0,490
Diabetes	34 (47,9%)	0 (0%)	0,341
Hipertrigliceridemia	24 (34,8%)	0 (0%)	0,467
Niveles bajos HDL-Colesterol	29 (42,6%)	0 (0%)	0,391
Síndrome metabólico	27 (40,3%)	0 (0%)	0,414

Tabla 164. Diferencias en los factores de SM en función de la mortalidad

Nº de factores	VIVOS	EXITUS	N
0	7 (10,4%)	0 (0%)	7 (10,3%)
1	16 (23,9%)	1 (100%)	17 (25,0%)
2	17 (25,4%)	0 (0%)	17 (25,0%)
3	10 (14,9%)	0 (0%)	10 (14,7%)
4	11 (16,4%)	0 (0%)	11 (16,2%)
5	6 (9,0%)	0 (0%)	6 (8,8%)
TOTAL	67 (100%)	1 (100%)	68 (100%)

Tabla 165. Diferencias en el número de factores de SM en función de la mortalidad (p=0,728)

4.3. EVOLUCION DEL SINDROME METABÓLICO

En la tabla 166 y figura 22 se muestra la evolución de cada uno de los criterios de SM, y del propio SM en los diferentes momentos (pretrasplante, al año, quinto y décimo postrasplante).

	Basal (Pretrasplante)	Primer año postrasplante	5 años postrasplante	10 años postrasplante
Obesidad	21,2%	20,9%	29,5%	39,4%
HTA	30,5%	63,1%	60,6%	68,1%
Diabetes	36,3%	47,3%	44,1%	47,2%
Hipertrigliceridemia	14,5%	33,5%	34,7%	36,6%
Bajo HDL-colesterol	11,1%	30,7%	33,3%	40,8%
Criterios SM	10,0%	30,4%	38,1%	39,7%

Tabla 166. Evolución de los factores del SM (pretrasplante, al primer, quinto y décimo año postrasplante)

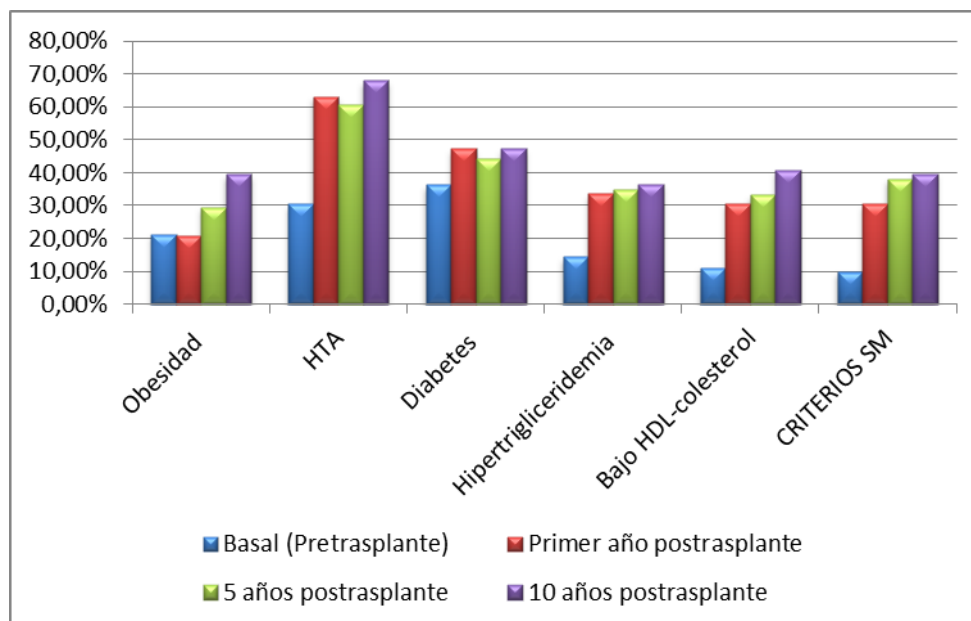


Figura 22. Evolución de los factores del SM (pretrasplante, al primer, quinto y décimo año postrasplante)

Se realizó un análisis comparativo por periodos de la evolución del IMC en nuestra población. Se observaron diferencias significativas al comparar todos los periodos entre sí, excepto cuando se comparaban los IMC basal y al primer año postrasplante (tabla 167).

	N	Diferencias de medias ± DE	IC 95%	P
IMC basal – IMC 1 año	285	-0,39	0,34- -0,42	0,841
IMC basal – IMC 5 años	189	1,43	1,95-0,90	0,001
IMC basal – IMC 10 años	68	2,90	4,13-1,68	0,001
IMC 1 año – IMC 5 años	187	0,94	1,24-0,65	0,001
IMC 1 año – IMC 10 años	64	1,96	2,70-1,22	0,001
IMC 5 año – IMC 10 años	67	0,82	1,41-0,23	0,007

Tabla 167. IMC basal, al año, al quinto y decimo año postrasplante: análisis comparativo

4.4. ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA

4.4.1. Análisis descriptivo

4.4.1.1. Supervivencia global

De los 359 pacientes, al final del periodo de seguimiento (10 años), 227 permanecían vivos (63,2%), habiendo fallecido 132 (36,8%). Tabla 168.

	Un año	5 años	10 años
Exitus	16%	32%	49%
Supervivencia	84%	68%	51%

Tabla 168. Supervivencia de los pacientes al primer, quinto y décimo año postrasplante

La supervivencia media de todos los pacientes (359) ha sido de $58,2 \pm 44,8$ meses (mediana de 47,8 y rango de 0-164,7 meses). La supervivencia media de los pacientes vivos (227) ha sido de $75,6 \pm 41,9$ meses (mediana de 66,6 y rango de 17-164,7). La supervivencia media de los pacientes fallecidos (132) ha sido de $28,4 \pm 32,4$ meses (mediana de 14,2 y rango de 0-115,5 meses) (tabla 169).

	Pacientes	Vivos	Exitus
N	359	227	132
Media	58,2	75,6	28,4
Mediana	47,8	66,6	14,2
DE	44,8	41,9	32,4
Mínimo	0,0	17,6	0,0
Máximo	164,7	164,7	115,5
Percentil 25	21,6	38,1	4,8
Percentil 75	93,7	111,4	39,8

Tabla 169. Datos de supervivencia (en meses) de todos los pacientes, de los vivos y los fallecidos

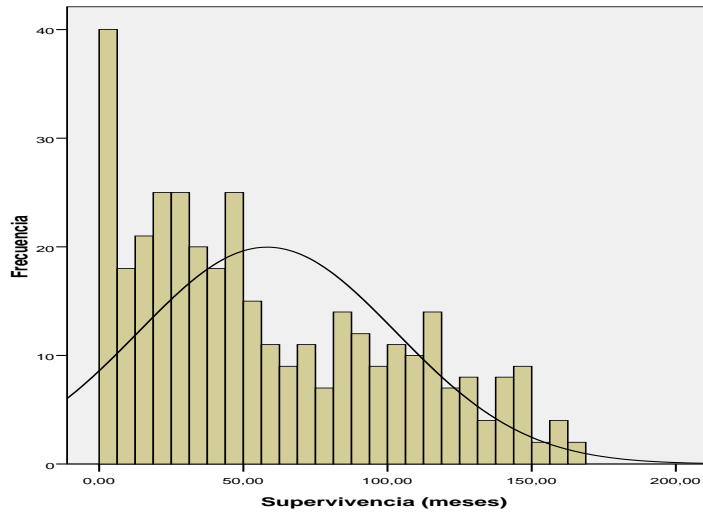


Figura 23. Supervivencia de los pacientes

4.4.1.2. Causas de mortalidad:

La distribución de las causas de fallecimiento en los pacientes se representa en la figura 24. Durante este periodo de seguimiento de 10 años, 49 pacientes fallecieron por causa hepática (37,1%), 25 pacientes (18,9%) por recidiva tumoral, 20 por neoplasias de novo (15,2%), 11 pacientes (8,3%) por infecciones, 6 (4,5%) por causas cardiovasculares y 21 pacientes (15,9%) fallecieron por otras etiologías.

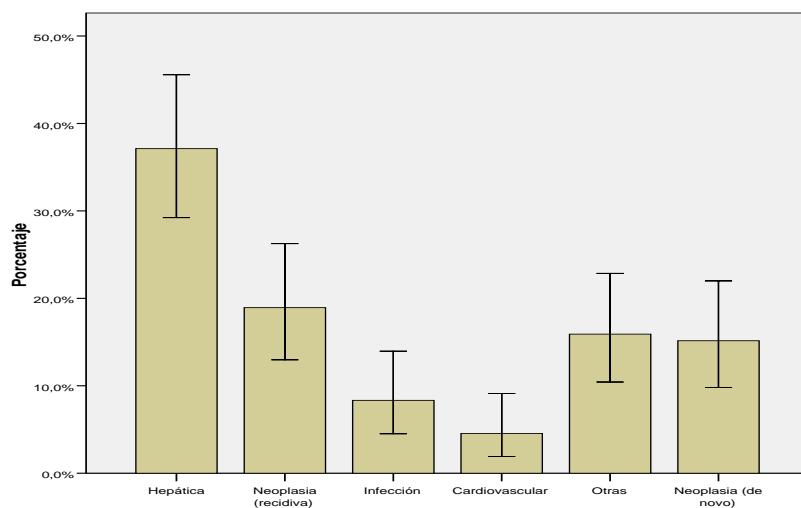


Figura 24. Causas de exitus

4.4.2. Curvas de supervivencia:

4.4.2.1. Supervivencia global.

En la figura 25 se representa la supervivencia acumulada de la serie durante los 10 años de seguimiento.

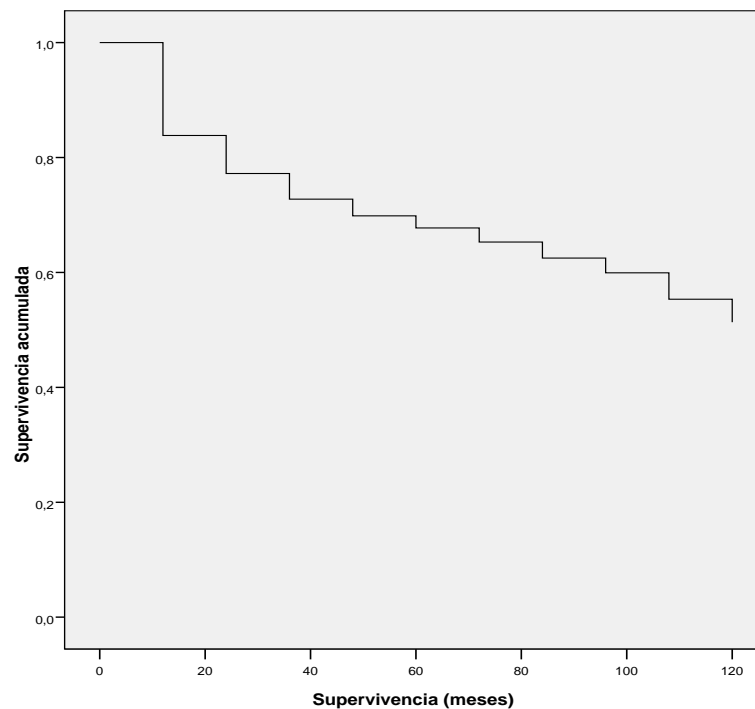


Figura 25. Supervivencia acumulada global de la serie

4.4.2.2. Supervivencia por periodos de tiempo:

Hemos analizado la supervivencia de los pacientes comparando 3 periodos en el tiempo (2002-2005, 2006-2009, 2010-2014), de cara a valorar si existían diferencias en supervivencia, debido a la curva de aprendizaje:

1. Primer periodo (2002-2005): 101 trasplantes (28,1%)
2. Segundo periodo (2006-2009): 104 trasplantes (29,0%)
3. Tercer periodo (2010-2014): 154 trasplantes (42,9%)

En la tabla 170 se representa la supervivencia de cada uno de los 3 periodos al año, 5 y 10 años (siendo el mayor seguimiento del tercer periodo de 60 meses). Al año y 5 años es similar en los tres periodos; siendo inferior a los 10 años en el primer periodo. La mediana de supervivencia analizada por periodos fue lógicamente disminuyendo según los periodos son más recientes en el tiempo.

PERIODOS	SUPERVIVENCIA			
	MEDIA ± DE	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
2002-2005	102,2 ± 6,8	83%	66%	49%
2006-2009	81,3 ± 4,4	83%	69%	59%
2010-2014	49,8 ± 2,0	85%	69%	-

Tabla 170. Supervivencia media (meses) y acumulada por periodos al año, 5 y 10 años (p=0,769)

En la figuras 26 se representa la supervivencia acumulada por periodos, observando que no existen diferencias significativas.

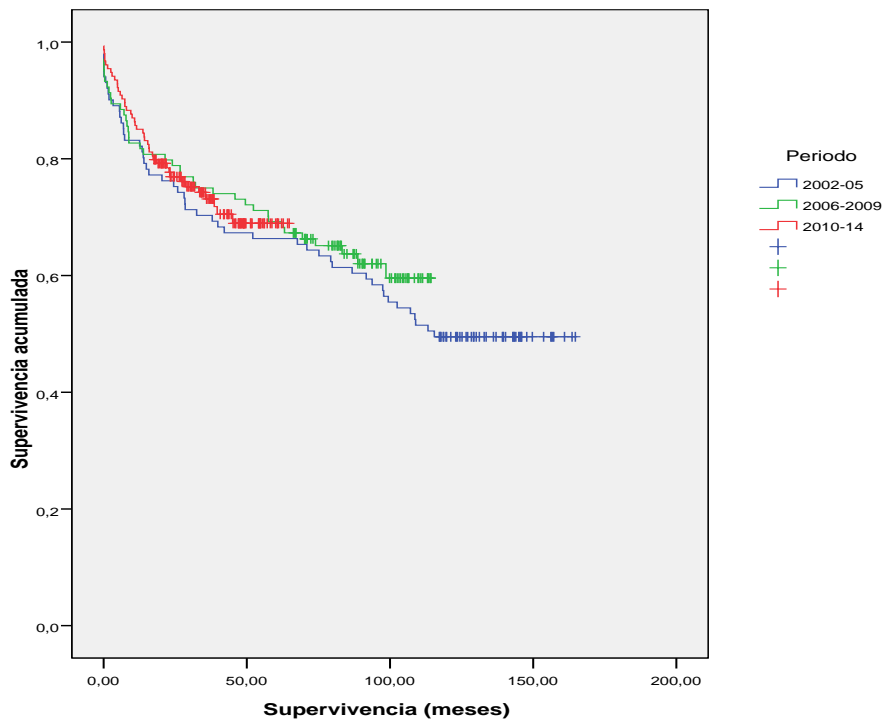


Figura 26. Supervivencia acumulada por periodos sin límite de seguimiento

4.4.2.3. Supervivencia por grupos de edad:

Con respecto a la supervivencia por grupos de edad, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos (tabla 171, figura 27).

EDAD	SUPERVIVENCIA			
	MEDIA ± DE	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
< 55 años	107,9 ± 5,7	84%	72%	51%
≥ 55 años	103,4 ± 5,5	84%	64%	53%

Tabla 171. Supervivencia media (meses) y acumulada por grupos de edad (p=0,553)

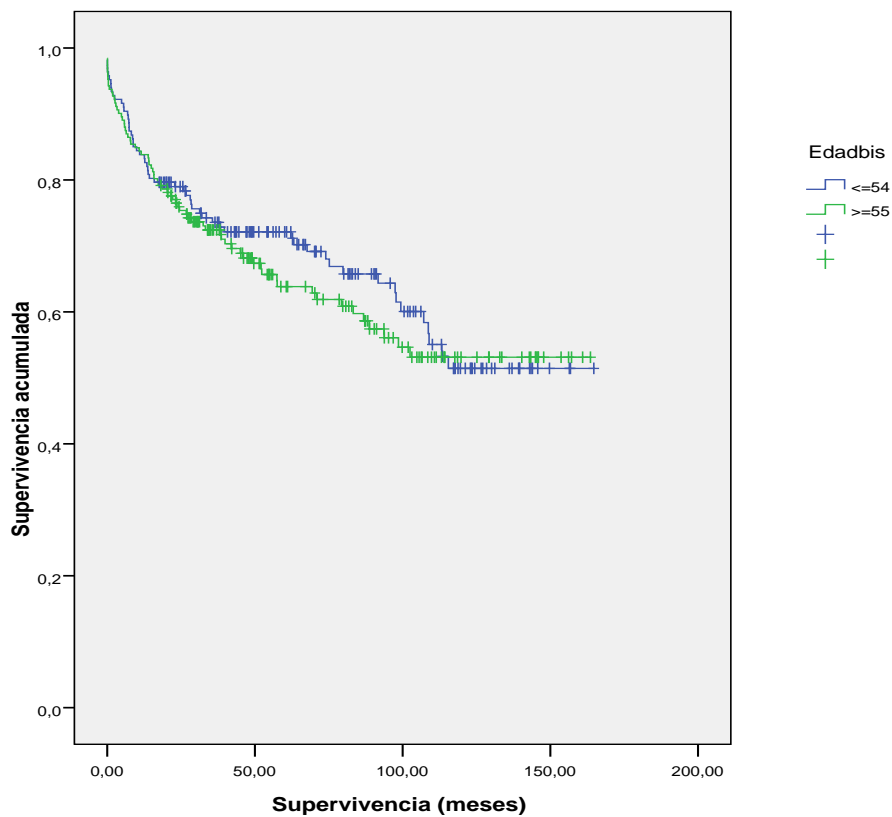


Figura 27. Supervivencia acumulada por grupos de edad sin límite de seguimiento

4.4.2.4. Supervivencia por sexos.

Tampoco hubo diferencias significativas en la supervivencia entre hombres y mujeres (tabla 172 y figura 28).

SEXOS	SUPERVIVENCIA			
	MEDIA ± DE	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
Mujer	105,9 ± 8,5	78%	64%	57%
Hombre	104,6 ± 4,5	85%	69%	49%

Tabla 172. Supervivencia media (meses) y acumulada por sexos ($p=0,950$)

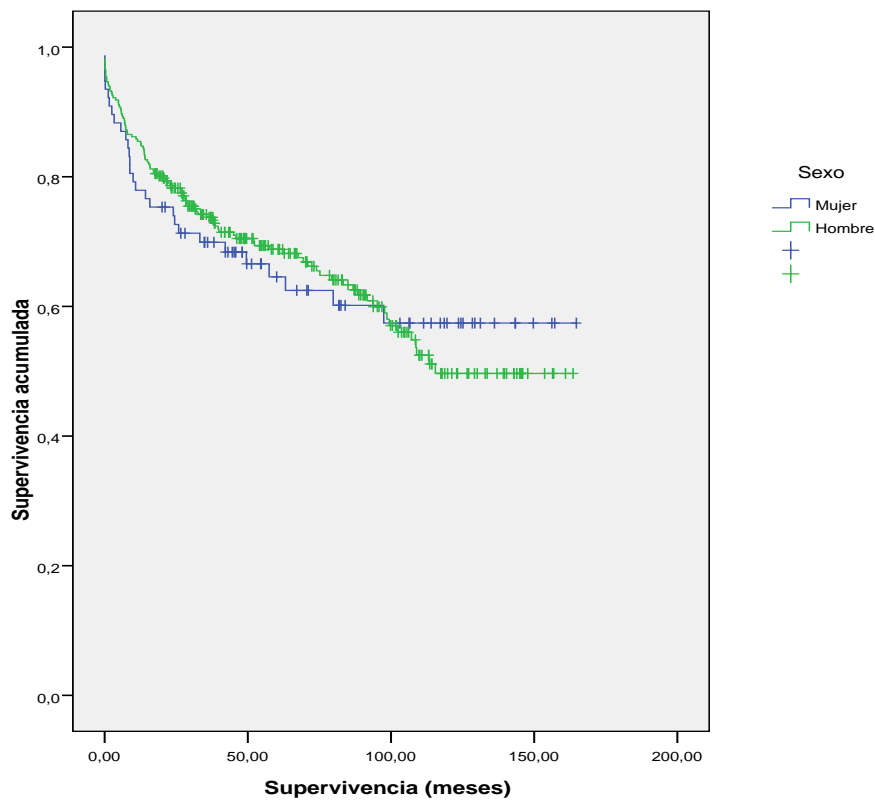


Figura 28. Supervivencia acumulada por sexos sin límite de seguimiento

4.4.2.5. Supervivencia por etiología

En la tabla 173 se representan las medias de supervivencia para diferentes etiologías del trasplante. La supervivencia fue similar para todas las etiologías, pero fue algo mayor para los pacientes trasplantados por cirrosis por virus de la hepatitis B, en segundo lugar los pacientes trasplantados por cirrosis biliar primaria, seguido de la cirrosis por VHC, siendo peor la supervivencia la etiología alcohólica (figura 29).

ETIOLOGÍA	SUPERVIVENCIA			
	MEDIA ± DE	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
Etílica	100,9 ± 5,9	84%	65%	46%
VHC	104,1 ± 7,1	83%	67%	54%
VHB	119,1 ± 10,3	93%	81%	73%
CBP	108,8 ± 14,9	83%	78%	56%
Miscelánea	90,1 ± 10,1	80%	66%	48%

Tabla 173. Supervivencia media (meses) y acumulada por etiología (p=0,374)

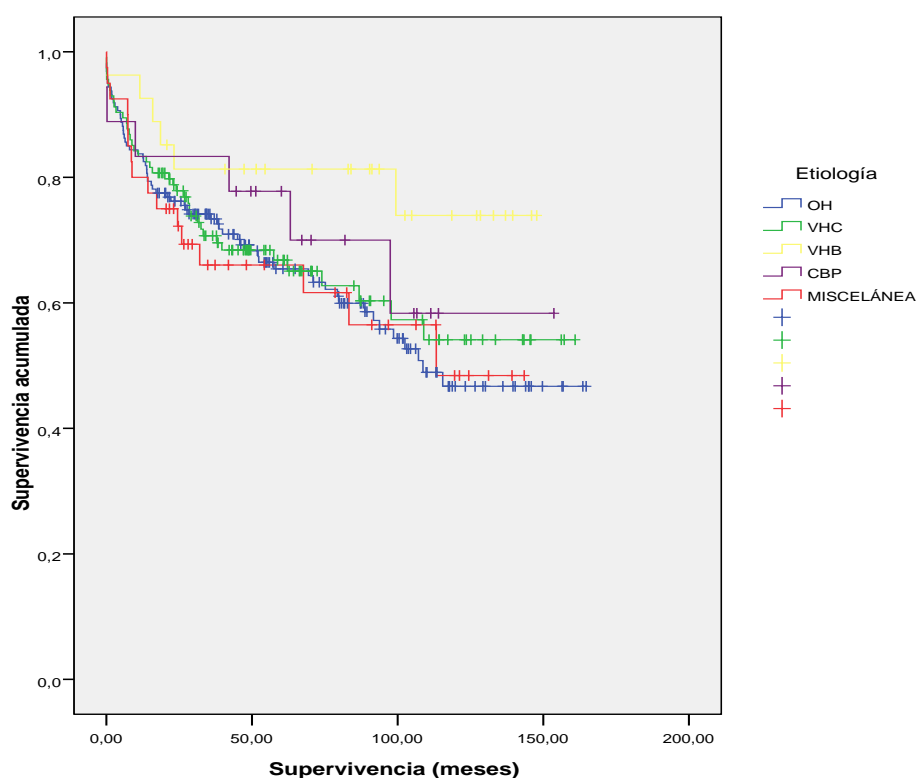


Figura 29. Supervivencia acumulada por etiologías sin límite de seguimiento

Supervivencia de VHC frente a pacientes no-VHC:

Hemos comparado la supervivencia a los 10 años de los pacientes VHC frente a otro grupo que incluye al resto de etiologías (tabla 174). Los pacientes trasplantados por cirrosis por el virus de la de hepatitis C (114 pacientes, el 31,75% de la muestra), tuvieron una media de supervivencia similar (104 y 105 meses, respectivamente) a los trasplantados por otras etiologías (245 pacientes, el 68,25%). La supervivencia acumulada se puede observar en las figura 30.

VHC / No VHC	SUPERVIVENCIA			
	MEDIA ± DE	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
No VHC	105,6 ± 4,7	84%	68%	51%
VHC	104,1 ± 7,1	83%	67%	54%

Tabla 174. Supervivencia media (meses) y acumulada por VHC frente a no-VHC (p=0,973)

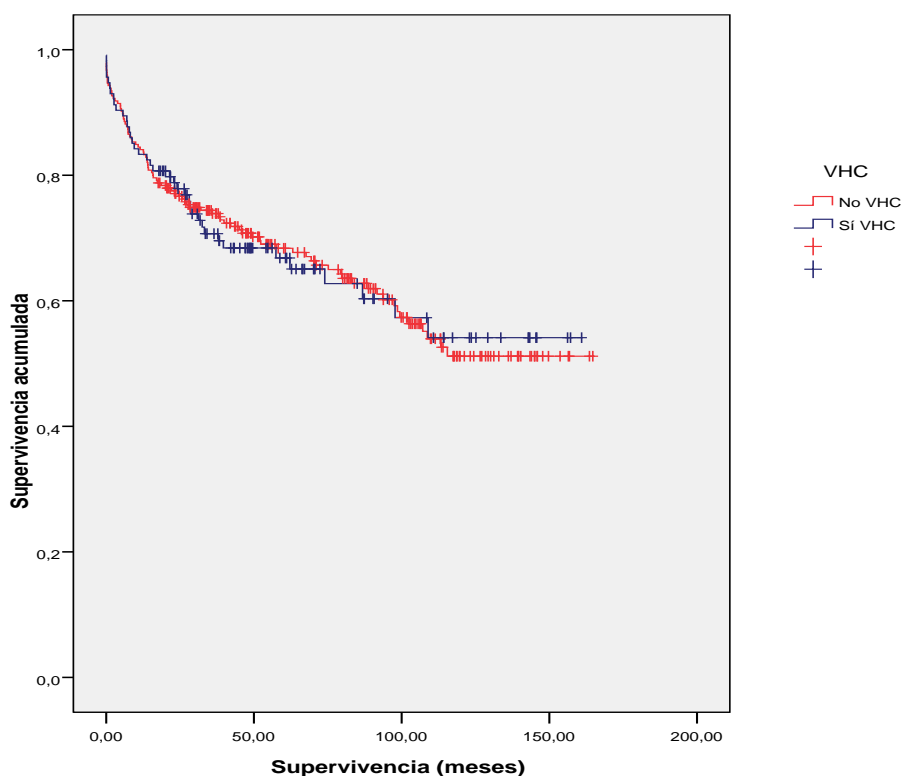


Figura 30. Supervivencia acumulada por VHC frente a no-VHC sin límite de seguimiento

4.4.2.6. Supervivencia por indicación del trasplante.

En nuestra serie la supervivencia fue mayor para los pacientes trasplantados por cirrosis descompensada Child B-C y por IHAG, siendo peor en los trasplantados por hepatocarcinoma, según se refleja en la tabla 175 y figura 31.

INDICACIÓN	SUPERVIVENCIA			
	MEDIA ± DE	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
Child B-C	111,9 ± 5,1	84%	73%	56%
CHC	93,7 ± 7,0	85%	61%	41%
IHAG	88,6 ± 16,1	81%	67%	52%

Tabla 175. Supervivencia media (meses) y acumulada por indicación (p=0,241)

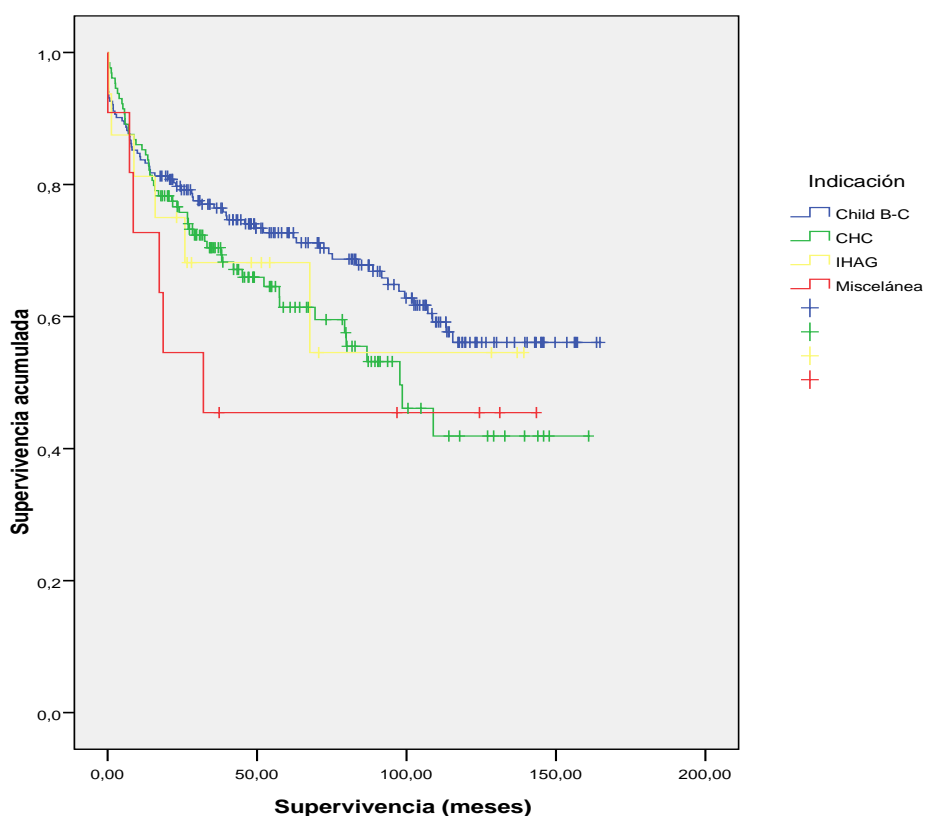


Figura 31. Supervivencia acumulada por indicación sin límite de seguimiento

4.4.2.7. Supervivencia por SM:

4.4.2.7.1. Por SM basal:

Con respecto a la presencia de SM basal tampoco hubo diferencias significativas en la supervivencia, dado que a pesar de los porcentajes expresados en la tabla, solo 36 pacientes presentaron SM pretrasplante (el 10%) por lo que es difícil encontrar diferencias significativas con el pequeño tamaño de la muestra (tabla 176, figura 32).

SM BASAL	SUPERVIVENCIA			
	MEDIA ± DE	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
SM basal no	106,8 ± 4,2	84%	69%	52%
SM basal sí	78,3 ± 15,4	86%	57%	29%

Tabla 176. Supervivencia media (en meses) y acumulada por SM basal (p=0,512)

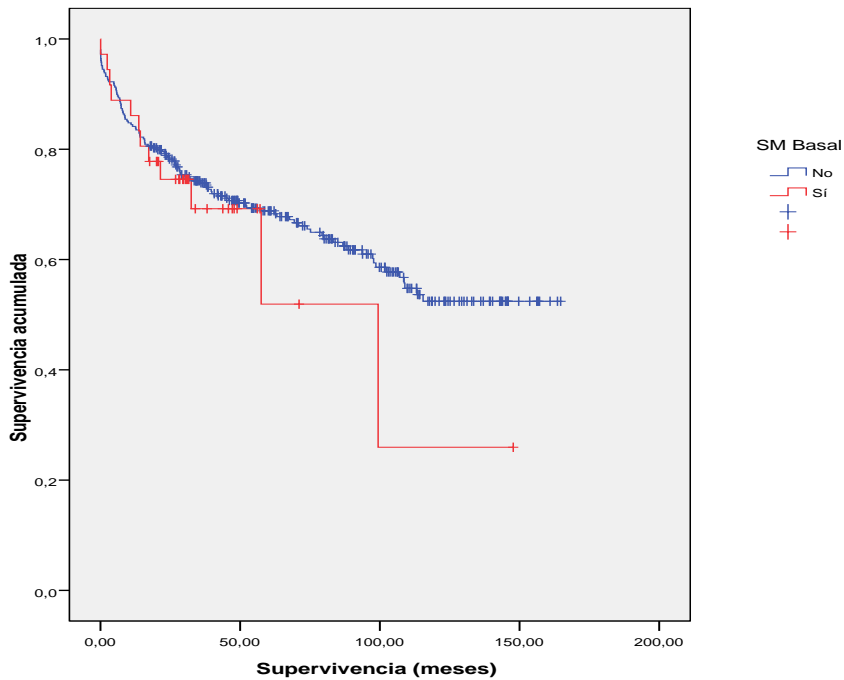


Figura 32. Supervivencia acumulada por SM basal sin límite de seguimiento

4.4.2.7.2. Por SM al primer año:

Hemos analizado la supervivencia de los pacientes en función de la existencia de SM al año, sin encontrar tampoco diferencias estadísticamente significativas (tabla 177, figura 33).

SM 1 AÑO	SUPERVIVENCIA			
	MEDIA ± DE	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
SM 1 año no	116,6 ± 7,2	99%	78%	47%
SM 1 año sí	132,2 ± 8,7	100%	91%	69%

Tabla 177. Supervivencia media (meses) y acumulada por SM al año postrasplante (p=0,113)

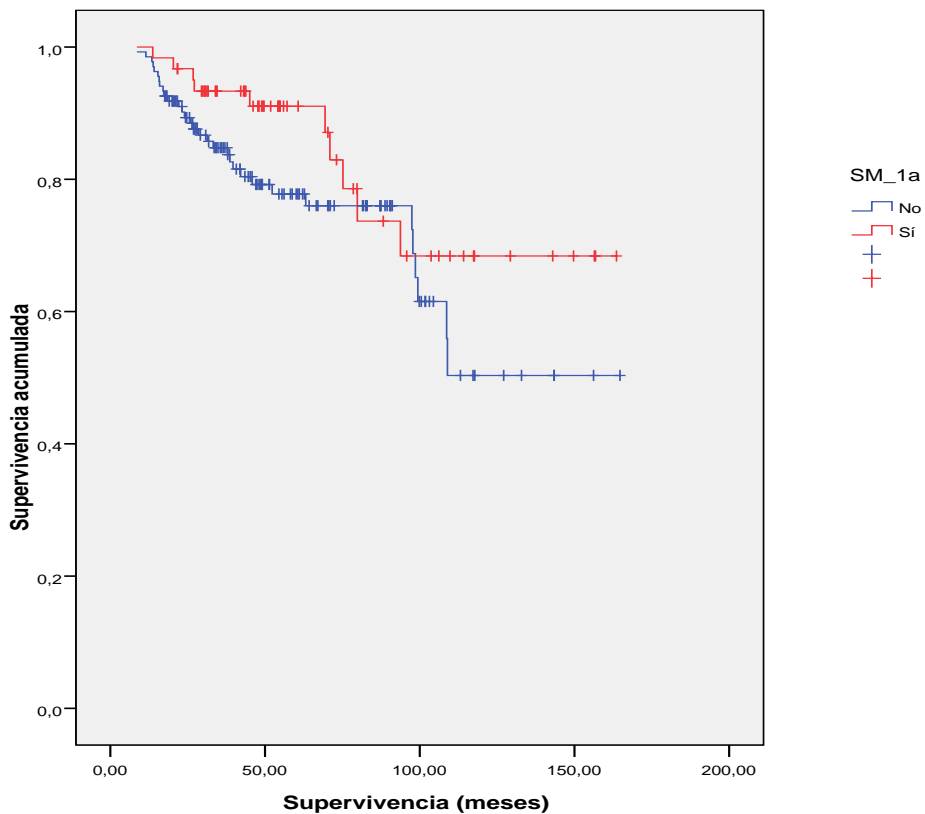


Figura 33. Supervivencia acumulada por SM al año sin límite de seguimiento

4.4.2.7.3. Por SM a los 5 años:

También hemos analizado la supervivencia de los pacientes en función de la existencia de SM al quinto año, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (tabla 178, figura 34).

SM 5 AÑOS	SUPERVIVENCIA			
	MEDIA ± DE	1 AÑO	5 AÑOS	10 AÑOS
SM 5 años NO	142,50	100%	98%	70%
SM 5 años SÍ	147,26	100%	97%	80%

Tabla 178. Supervivencia media (meses) y acumulada por SM al quinto año postrasplante (p=0,669)

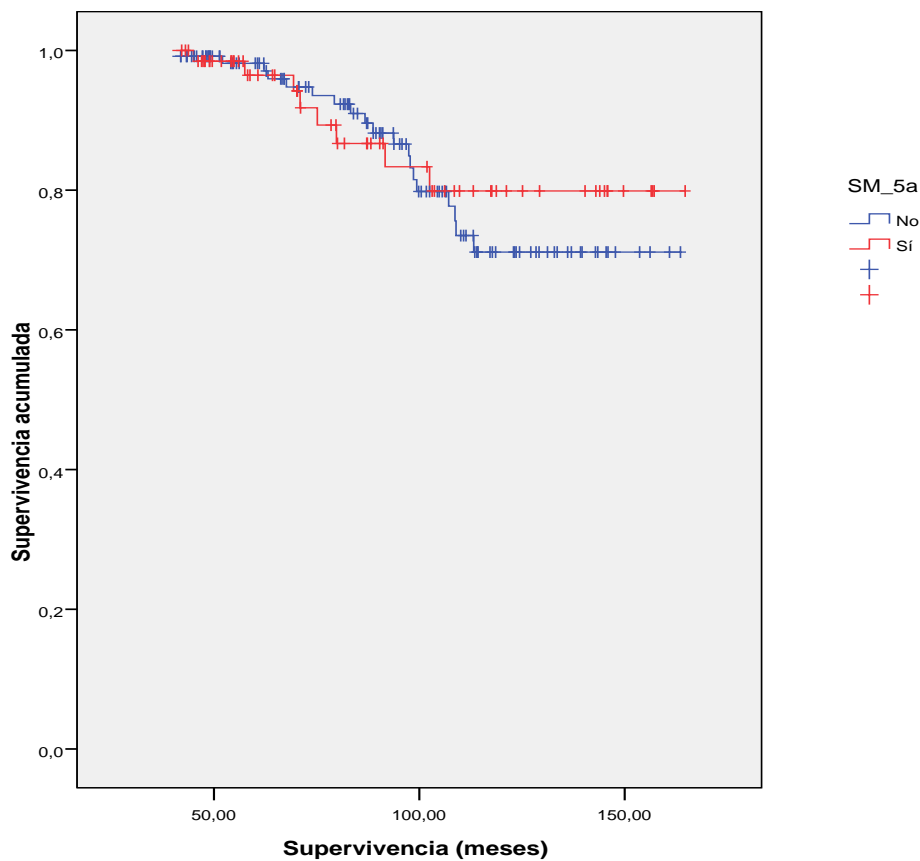


Figura 34. Supervivencia acumulada por SM al quinto año sin límite de seguimiento

4.5. REGRESION LOGISTICA

Se realizó un análisis de regresión logística con el objeto de obtener un modelo de explicación pronóstica del riesgo de presentar SM a los 5 años. No se consideró el análisis del riesgo a los 10 años por el pequeño tamaño muestral.

El modelo final, en dicho análisis de regresión logística, incluyó las siguientes variables:

- Obesidad pretrasplante
- Obesidad al año postrasplante
- Diabetes pretrasplante
- Diabetes al año postrasplante
- HTA al año postrasplante
- Hipertrigliceridemia al año postrasplante

En base a estas variables obtuvimos un modelo con significación estadística ($p < 0,001$) y con porcentaje de explicación del 78,4% de tener SM a los 5 años (tabla 179).

	OR	IC 95%	P
Edad	1,02	0,98-1,07	0,371
Obesidad pretrasplante	3,09	0,97-9,78	0,056
DM pretrasplante	4,63	1,87-11,43	0,001
Obesidad 1 año postrasplante	3,95	1,41-11,03	0,009
DM 1 año postrasplante	3,01	1,24-7,27	0,015
HTA 1 año postrasplante	1,85	0,76-4,49	0,176
Hiper-TG 1 año postrasplante	2,32	0,96-5,63	0,063

Tabla 179. Análisis de regresión logística del riesgo de SM a los 5 años ($p < 0,001$)

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. Análisis evolutivo

5.1.1. Datos generales

En primer lugar analizaremos de forma general una serie de datos iniciales de nuestra población de estudio relativos a la edad, sexo y etiología de la enfermedad hepática, relacionándolos de forma especial con la presencia de SM.

La edad media de los pacientes fue de 54,2 años, dato similar a otras series publicadas y al Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) (157). El rango de edades oscila entre 20 años (al no realizarse trasplante infantil en nuestro centro) y los 69 años, lo cual refleja la tendencia a trasplantar pacientes cada vez de más edad en los últimos años. Este dato también se repite en Estados Unidos, donde hasta un 75% de los pacientes en lista de espera en 2009 era mayor de 50 años, mientras que en 1993 solo el 42% era mayor de 50 años (152). Si observamos los datos del RETH vemos como la edad de los receptores de un trasplante hepático se ha ido incrementando con el paso del tiempo también en España: de hecho, mientras que en periodo 1984-1995 solamente el 11,2% de los pacientes era mayor de 60 años, en el periodo 2011-2013 el porcentaje subió hasta el 32,2% (157).

Cuando se analizaron los pacientes por grupos de edad con la mediana como punto de corte (menores y mayores de 55 años), observamos como el MELD era significativamente más alto en el grupo más joven, lo cual pudiera estar en relación con las altas puntuaciones que tienen los pacientes trasplantados por IHAG, que en su mayoría fueron pacientes muy jóvenes. La mayor edad de los pacientes en el momento del trasplante es un factor de riesgo para la aparición de SM que se repite en casi todas las publicaciones (23,30,152,153), aunque no todos los autores encuentran ésta relación (29).

En cuanto a las diferencias de edad por etiologías, el grupo de mayor edad fue el de origen alcohólico seguido del VHC, con diferencias que fueron estadísticamente significativas. En la literatura que hemos revisado, solamente hay mayor porcentaje de mujeres entre los grupos de edad más jóvenes, en relación con las indicaciones de

base autoinmune (CBP, HAI,...), que como ya es conocido son más frecuentes en ellas (157).

A diferencia de otros autores que han encontrado una mayor incidencia de obesidad postrasplante en pacientes de mayor edad (39, 49), en nuestra serie no hubo diferencias significativas. En este sentido, la indicación que se realizó a mayor edad fue el CHC (57,3 años), seguida de la cirrosis descompensada Child B-C (53,6 años), en este caso con diferencias significativas.

Con respecto al sexo, al igual que los datos del RETH, la mayoría de los pacientes son varones (78%). La cirrosis hepática “per se” (y por lo tanto sus complicaciones) es una enfermedad más prevalente en varones. Además, las etiologías de trasplante más frecuentes (alcohólica y VHC) son también más prevalentes en varones. Cuando analizamos las diferencias por sexos, vemos como la primera etiología de trasplante en los hombres es la alcohólica seguida de VHC, mientras que en las mujeres la primera fue el VHC seguido de la CBP y el alcohol. Por otra parte, la mayoría de los trasplantes por cirrosis alcohólica y por VHC se realizaron en hombres; mientras que el 85% de los trasplantes por CBP se realizaron en mujeres. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas y reflejan los resultados observados en la literatura (157).

Respecto a las indicaciones del trasplante, tanto en los hombres como en las mujeres la primera fue la cirrosis descompensada, seguida del CHC. Cuando se analiza este dato se puede observar cómo la frecuencia de estas indicaciones se va acercando con el paso de los años debido al aumento progresivo de la indicación por CHC. Esto es evidente en los datos del RETH, donde en el periodo inicial (1984-1995) la indicación de TH fue por cirrosis descompensada en el 56,7% y por CHC en el 13,5% de los casos, mientras que en el último periodo (2011-2013) la cirrosis fue el 45,5% y el CHC el 36,8% (157). En las mujeres destacar que la tercera indicación fue la IHAG con un 14% (no así en los hombres, donde solo fue del 3,1%).

En el análisis de las diferencias por sexos, destacar que con respecto a los valores pretrasplante de los factores del SM, la obesidad, la DM y la HTA fueron más frecuentes en los hombres (sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas), pero la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL-colesterol lo fueron en mujeres. Asimismo, tampoco hubo diferencias en cuanto a los criterios de SM, que los cumplieron pretrasplante el 11% de las mujeres y el 10,3% de los hombres.

La mayoría de los pacientes de nuestra serie (41,1%) se trasplantaron por una cirrosis alcohólica. Este dato está en consonancia con el RETH, donde se observa que la etiología alcohólica es la primera en España y está presente en el 30% de los pacientes. Si bien es cierto que en nuestra serie hay mayor presencia de cirrosis alcohólica que en otras series de nuestro medio (157). Por otro lado, este dato es superior a lo descrito en diversas publicaciones norteamericanas con datos de la UNOS (133), donde la etiología alcohólica ha ido descendiendo progresivamente desde el 16,7% en el periodo 1992-2002 hasta el 14,6% en el 2008-2012.

La segunda etiología es la cirrosis por VHC (29,1%), con datos cercanos al RETH y ligeramente inferiores a publicaciones de centros fuera de España, donde el VHC es el responsable del 35-66% de las etiologías (133,157).

La tercera causa de nuestra serie es la cirrosis por VHB (6,4%), dato que es algo superior al RETH (4,3%), y a los datos norteamericanos. Esta causa en casi todas las series occidentales va disminuyendo con el paso del tiempo, en relación con la implantación universal en nuestro medio de la vacunación frente a la hepatitis B. De hecho, en Estados Unidos ha pasado de ser el 4,7% de las etiologías del TH en la década 1992-2002 al 2,4% en el periodo 2008-2012 (162). La cuarta etiología es la CBP, que también va disminuyendo (aunque más lentamente) en los registros de la UNOS, en probable relación con la mayor esperanza de vida de estos pacientes por un diagnóstico y tratamiento más precoz (162).

El papel de la etiología de la enfermedad hepática en el desarrollo del Síndrome Metabólico Postrasplante Hepático (SMPT) es controvertido, habiendo estudios a favor de la mayor frecuencia ante cirrosis por VHC, por HGNA, por alcohol y criptogénica (23,153), y otros que no observan estas diferencias en función de la etiología (29, 159).

En nuestros pacientes llama la atención que prácticamente no existen causas como la cirrosis criptogénica y/o la cirrosis secundaria a HGNA, cuando son situaciones que están aumentando progresivamente en el mundo (2,3) hasta el punto de que se calcula que superen al VHC como indicación de TOH en Estados Unidos para el año 2020 (4). Estos datos se observan también en series europeas (159) y en el RETH, donde no aparece el diagnóstico de "cirrosis por HGNA" como indicación de TOH en dichas estadísticas; simplemente los diagnósticos de "cirrosis criptogénica" y "otras cirrosis", con un 0,1% y 0,6%, respectivamente. En Estados Unidos, según datos recientes de la UNOS, la cirrosis por HGNA es la causa del 8,7% de los

trasplantes y la cirrosis criptogénica del 6,5%. Pensamos que los resultados, tanto en nuestra serie como en el RETH, tengan un sesgo en relación con el consumo de alcohol. Es necesario consumir menos de 20-40 g/día de alcohol para definir una cirrosis como secundaria a HGNA; y, como todos sabemos, es difícil que eso ocurra en nuestro medio donde el consumo de alcohol está muy extendido por motivos sociales. Ello hace que un porcentaje de cirrosis que pudieran ser debidas sobre todo a HGNA sean etiquetadas de cirrosis alcohólicas (por ejemplo, obesos y/o diabéticos que realizan un consumo moderado de alcohol). De forma similar podría ocurrir con un porcentaje de pacientes con infección por el VHC que además tuvieran alguno de los factores ya mencionados para EHGNA (DM, dislipemia, obesidad,...) que estuvieran provocando mayor daño hepático que el propio VHC, pero que todos ellos son diagnosticados de cirrosis por VHC. En ambos casos (alcohol y VHC) a veces ni con el hígado explantado se puede aclarar el peso de una u otra causa (por un lado el HGNA y por el otro el virus y/o el alcohol) dado que todas ellas presentan unos hallazgos histológicos prácticamente indistinguibles (147,148).

Si exceptuamos un pequeño porcentaje de indicaciones infrecuentes, las tres grandes indicaciones de TOH son la cirrosis descompensada (Child B-C), el hepatocarcinoma y el fallo hepático fulminante. En efecto, en nuestra serie el 51,8% de los pacientes fueron trasplantados por presentar una cirrosis descompensada y el 33,9% por CHC. Si comparamos este dato con el RETH (157) y con otras series (163) podemos comprobar como nuestra indicación por CHC es ligeramente superior al resto (por ejemplo, 26,5% en el RETH), si bien es cierto que el hecho de incluir los trasplantes infantiles en el RETH pudiera provocar que la indicación por CHC sea más baja en dicho registro. También es superior a los datos de Registro Europeo de Trasplante Hepático (163). Nos parece importante destacar que en ambos casos (registro español y europeo) se viene observando un aumento constante y progresivo de la indicación por CHC (desde finales de la década de los 90 en el caso europeo y desde el inicio de los datos en el caso del RETH, a mediados de la década de los 80).

Al relacionar la indicación del TH con las diferentes etiologías se observó un predominio de la indicación por estadio Child B-C en la CBP, cirrosis alcohólica y VHC (por este orden); mientras que la indicación por CHC fue más frecuente en la etiología VHC, seguida de VHB y luego del alcohol. Al analizar la relación del MELD con otras datos (y siendo la media de puntuación de 13,8) no hubo diferencias entre ambos sexos, aunque sí las hubo con la etiología (significativamente mayor en la CBP,

miscelánea y alcohólica). No hemos encontrado bibliografía de interés a este respecto para comparar nuestros datos.

El tabaco es el responsable de 1 de cada 7 muertes en España en las personas mayores de 35 años en la población general (164), fundamentalmente por neoplasias y procesos cardiovasculares. Si tenemos en cuenta que los pacientes trasplantados tienen una mayor predisposición a las neoplasias debido a la inmunosupresión, parece lógico pensar que puede tener un papel importante en nuestra población en relación con la morbimortalidad. Hay pocos trabajos sobre el consumo de tabaco específicamente en la población de pacientes trasplantados hepáticos, pero lo cierto es que en nuestra serie solamente un 46,6% no había fumado nunca, con un consumo activo del 18,9%, siendo exfumadores el 34,7%. Hay dos publicaciones recientes sobre el consumo de tabaco: en la primera se relaciona dicho consumo con la aparición de SM y el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes trasplantados hepáticos (153), y en la segunda se ha relacionado el consumo de tabaco con un mayor riesgo de padecer DM y SM en la población general (166). Por todo ello nos ha parecido interesante incluir este dato en nuestro estudio.

Como ya hemos comentado, además de los ya conocidos problemas broncopulmonares y cardiovasculares, el tabaco es un potente carcinogénico; y de hecho las neoplasias de novo son una de las causas más importantes de mortalidad en esta población (y en nuestra serie en particular son las responsables del fallecimiento del 15,2% de nuestros pacientes, como ya se comentará con más detalle más adelante).

5.1.2. SM basal (pretrasplante)

En primer lugar debemos recordar que hemos utilizado el IMC para el estudio de la obesidad. Aunque el perímetro de cintura es mejor que el IMC para predecir el riesgo cardiovascular en la población general, no parece mostrar ventajas para el diagnóstico del SM (12, 13). Tiene también la ventaja de que permite el análisis retrospectivo. Por ello, y para minimizar el sesgo por la presencia de ascitis, siempre que fue posible se calculó el IMC previo a las descompensaciones clínicas del paciente (o, en caso de ascitis, tras su evacuación más o menos completa).

En nuestra serie, los pacientes presentan un IMC pretrasplante de 26,7, si bien es cierto que este valor pudiera estar sesgado por la presencia de ascitis pretrasplante

como se ha detallado en la introducción. En un trabajo de nuestra unidad publicado hace unos años analizamos el estado nutricional de una pequeña cohorte de cirróticos que estaban en lista de espera de trasplante en nuestro centro y encontramos que presentaban un IMC prácticamente igual a la serie actual (158).

Por otra parte, hasta un 40,6% presenta sobrepeso y un 21,2% tenía criterios de obesidad. Los datos son superponibles a otro trabajo inicial de nuestro grupo, donde la frecuencia de obesidad pretrasplante fue de 16,8% (28). Cuando analizamos la obesidad según diferentes factores, se observó que era más frecuente en los pacientes de mayor edad, en los hombres y en la etiología alcohólica.

En la población general en España la obesidad afecta al 17% de la población adulta, según los datos de la última Encuesta Nacional de Salud (del periodo 2011-2012) del Instituto Nacional de Estadística (165). Estos datos son inferiores a las publicaciones más recientes (sobre todo norteamericanas), donde la obesidad se está convirtiendo en un grave problema de salud pública que afecta también cada vez más a los receptores de un trasplante hepático (29,30,152), donde hasta un 38% puede presentar criterios de obesidad.

El 30,5% de nuestros pacientes tenía HTA como criterio para el SM. Las cifras son algo superiores a las publicadas, que oscila entre 9-19% (22,30,32). Este hecho se constata a pesar de haber excluido los tratamientos con diuréticos y betabloqueantes, dado que dichos fármacos son usados en nuestros pacientes para la prevención y tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal. También vimos que la HTA es más frecuente en los pacientes mayores y en los hombres sin poder demostrar diferencias según la etiología. No está claro estas diferencias respecto a los datos publicados por estos autores, aunque una posible explicación estaría en relación con el hecho de ser un estudio retrospectivo, con las limitaciones que ello conlleva a la hora de recoger y comprobar los datos.

El 36,3% de los pacientes presenta DM pretrasplante como criterio de SM, lo cual es ligeramente superior a los trabajos publicados, que encuentran una frecuencia de DM pretrasplante en torno al 10-22% (22,29,30). Una posible explicación podría estar con relación con el mayor porcentaje de cirrosis alcohólica y por VHC que en otras series, aunque los trabajos no son uniformes en encontrar una relación con estos factores (32, 147, 153). La DM pretrasplante fue también más frecuente entre el grupo de edad mayor sin diferencias por sexos. Al analizar la etiología, vimos cómo era más

frecuente en alcohólicos (45,6%) y VHC (33,3%) que en el resto con diferencias que fueron significativas estadísticamente.

La intolerancia a la glucosa es frecuente en las hepatopatías crónicas. De hecho, la DM es de dos a cuatro veces más frecuente en cirróticos que en la población general. Ello se debe a múltiples factores: 1) el factor más importante es la resistencia periférica a la insulina (cuyo origen no está del todo claro, pudiendo estar relacionado con una anomalía del transporte de insulina desde el plasma hasta el espacio intersticial, a una alteración en el receptor de insulina o a un bloqueo del efecto de la insulina por hormonas, citoquinas o metabolitos), 2) una reducción de la síntesis de glucógeno y de la oxidación de la glucosa, 3) una reducción de la secreción compensadora de las células beta, 4) una disminución de la secreción de insulina, 5) una alteración de la supresión de la producción hepática de glucosa postprandial, 6) una disminución de la eliminación hepática de insulina y glucagón por las derivaciones portosistémicas y 7) un descenso de la tasa de eliminación de glucosa de la circulación sistémica (78).

En nuestra serie la presencia de hipertrigliceridemia fue de 14,5% y los niveles bajos de HDL-colesterol sólo estaban presentes en el 11,1%. Una limitación de nuestro estudio fue que, al tratarse de un estudio retrospectivo, tenemos una pérdida de datos de HDL-colesterol de más del 10%. Los artículos más significativos presentan una frecuencia de dislipemia muy variable, entre 3-43% (23, 30). Nuestros datos están en el margen inferior de lo publicado pudiendo estar en relación con la escasa presencia de cirrosis criptogénica y por HGNA, así como la menor tasa de obesidad. Los niveles de TG y HDL-colesterol fueron similares en los 2 grupos de edad. Respecto a las diferencias por sexos, la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL-colesterol fueron más frecuentes en mujeres. Al analizar la etiología, vimos cómo los niveles bajos de HDL-colesterol eran más frecuentes en CBP que en el resto.

En base a todo lo anterior, cumplieron criterios de SM pretrasplante el 10% de los pacientes (36 de los 359 pacientes incluidos). El SM fue más frecuente entre los pacientes mayores de 55 años que entre los más jóvenes sin encontrar diferencias entre ambos sexos, ni al analizar las etiologías, ni tampoco el MELD. Al revisar la literatura, vemos como la frecuencia de SM en pacientes con cirrosis no está bien establecida y puede variar con la etiología de la enfermedad hepática, con una prevalencia mayor entre los pacientes con cirrosis criptogénica (19). La frecuencia de SM en pacientes con cirrosis es baja debido a que los factores que lo definen son

infrecuentes: las bajas resistencias vasculares periféricas típicas de la hipertensión portal hacen infrecuente la HTA y los bajos niveles de lípidos circulantes hacen infrecuente la dislipemia (tanto hipertrigliceridemia como niveles bajos de HDL-colesterol). Con respecto a la obesidad y la DM parece que puede haber diferencias según la etiología de la enfermedad hepática, siendo mucho más frecuente en las cirrosis por HGNA y las criptogénicas (20). En todo caso, la mayoría de autores los consideran factores de riesgo fundamentales para la aparición de SM pretrasplante (23,29,30). Al igual que otros autores (159) en nuestra serie no hemos detectado diferencias en el SM según la etiología, probablemente porque estas etiologías más asociadas al SM están prácticamente ausentes (o enmascaradas por otras etiologías). En cambio, otros autores (como ya se comentó) encuentran relación con la etiología alcohólica, VHC, HGNA y criptogénica (23).

Nuestros datos están en la media los resultados publicados (13,159), aunque es inferior a los trabajos más recientes, que recogen la tendencia ya mencionada al aumento de la obesidad y los componentes del SM en la población general en los cirróticos, sobre todos los debidos a EHGNA (30). Dos recientes publicaciones han encontrado también frecuencias de SM pretrasplante bajas aunque ligeramente superior a la nuestra, oscilando entre el 14,7% y 16,6% (13, 159), ambas de unidades de trasplante europeas (Italia y Alemania) y que pueden ser interpretados como resultados de nuestro entorno, donde la frecuencia de obesidad y SM no alcanza los valores de “epidemia” que hay en Estados Unidos (20,29,33,34,49).

5.1.3. SM al primer año postrasplante

Al primer año postrasplante el 20,9% de los pacientes presentó obesidad y el 47,2% sobrepeso. El ligero descenso de las cifras de obesidad respecto a los datos pretrasplante (21,2%) probablemente esté sesgado y sea debido a la presencia de ascitis en un porcentaje importante de los pacientes cuando son incluidos en lista de espera, tal y como ya se ha comentado. De todos modos, nuestra tasa de obesidad parece algo menor que lo publicado y está en consonancia con nuestros trabajos iniciales en este campo (28,158), y se repite la misma tendencia que en los datos pretrasplante respecto a los grupos de edad (ligeramente más frecuente en los mayores), respecto al sexo (más frecuente en los hombres) y a la etiología (al igual que en el estudio pretrasplante, más frecuente en alcohólicos).

En varios trabajos se repite la importancia de la obesidad como consecuencia relativamente frecuente del trasplante hepático (29,33,49,67), así como que los pacientes que tienen sobrepeso u obesidad pretrasplante se mantendrán después con sobrepeso u obesidad y que hasta un tercio de los pacientes de peso normal en el momento del trasplante se convertirán en obesos pos-TH. Por otra parte otros autores han analizado el papel que los inmunosupresores tienen en la aparición de obesidad aunque es un tema controvertido en la literatura. Se cree que los esteroides y la ciclosporina están más asociados con la aparición de obesidad post-TH, aunque podría ser debido a la necesidad de mayores dosis de esteroides que con la utilización de tacrolimus (29,73).

De nuestra serie el 63,1% de los pacientes presentó HTA al año postrasplante. Esta cifra se mueve en la media respecto a los datos publicados más recientes (23,29,30,159), donde se han comunicado cifras entre 60-70% de HTA postrasplante. Hemos visto que la HTA al año postrasplante es más frecuente en los mayores, sin diferencias entre sexos y en la etiología alcohólica. Respecto a este último dato no hemos encontrado en la literatura una explicación a este hallazgo. A pesar de que nuestra serie presentaba una cifra elevada de HTA pretrasplante (30,5%) vemos como al año ha subido hasta el 63,1%, para situarse en valores acordes con lo publicado. El mecanismo de HTA post-TH es debido a la vasoconstricción renal (y sistémica), provocada fundamentalmente por los inmunosupresores (esteroides e ICN, sobre todo ciclosporina) y también se asocia con el aumento de peso y con la aparición de disfunción renal postrasplante (114).

La DM al año post-TH fue del 47,3%. Si lo comparamos con la DM pre-TH (36,7%) observamos como la cifra de DM de novo postrasplante fue del 11,4%. Estos datos son similares al RETH y publicaciones. En la literatura se ha relacionado la DM postrasplante con diferentes factores de riesgo (DM pretrasplante, obesidad, etiología VHC, corticoides, ICN, inhibidores de mTOR) y con un aumento de la morbimortalidad, incluso aun siendo una DM transitoria (22, 80, 88, 89). La DM al año postrasplante fue más frecuente en el grupo de edad mayor, en los hombres y en la etiología alcohólica, dato que se repite desde los análisis pretrasplante.

La hipertrigliceridemia fue del 33,5% (un 19% mayor que en el pretrasplante). En referencia a los niveles bajos de HDL-colesterol, éstos se detectaron en el 30,7% de los pacientes (un 19,6% mayor que en el pretrasplante). Destacar que al ser un análisis retrospectivo solo pudimos tener datos de HDL en 215 pacientes, lo que

supone una pérdida de más del 10% de los datos, como ya sucedió con los mismos datos a nivel pretrasplante. Estos valores son similares a los publicados (23,30,159) y están en relación con factores de riesgo conocidos como la obesidad, DM y los inmunosupresores (29,98,99,101,105). Los niveles de TG y HDL-colesterol fueron similares en los 2 grupos de edad, en ambos sexos y en las diferentes etiologías.

Cumplieron criterios de SM el 30,4% de los pacientes, cifra similar a lo publicado (159) y algo mayor a nuestro trabajo inicial (28), aunque con un menor número de pacientes en aquel momento. Hay que destacar que solo se pudo analizar este dato en 207 pacientes, ya que en el resto de pacientes faltaba algún factor que lo impedía (habitualmente los niveles de HDL-colesterol).

El SM fue significativamente más frecuente entre los pacientes mayores y en los varones. La etiología alcohólica fue la más relacionada con el SM al año postrasplante, mientras que al analizar globalmente los criterios de SM, solamente los porcentajes de obesidad (43,3%) y de HTA (80,6%) fueron más elevados en el grupo de pacientes con SM.

La aparición del SM y de cualquiera de sus factores es un hecho precoz en el postrasplante. De hecho en trabajos recientes se analizó su frecuencia a los 3 meses, 6 meses y al año postrasplante, permaneciendo estables (159,167) y a expensas fundamentalmente de un aumento del número de pacientes con HTA, dislipemia (TG y/o HDL-colesterol) y obesidad.

Pocos trabajos analizan la frecuencia de SM al año. Si comparamos el nuestro (28) con el del grupo de Milán (159), vemos diferencias metodológicas (retrospectivo el nuestro y prospectivo el de Milán) pero no tanto de resultados (SM al año de 30,4% frente a 39,5% respectivamente). Pero también se encuentra similitudes en el análisis multivariante de los factores de riesgo: IMC y DM pretrasplante en ambos trabajos, datos que se repiten en trabajos que analizan el SM a más largo plazo, como veremos más adelante.

Además, en un artículo publicado recientemente se ha implicado la disfunción inicial del injerto como nuevo factor relacionado con la presencia de SM al año postrasplante, relacionándolo con la liberación de citoquinas proinflamatorias que inhibirían la captación hepática y periférica de la glucosa (168). Nosotros no lo hemos analizado en nuestra serie.

Mención aparte merece el papel de los fármacos inmunosupresores, dado que han sido implicados en cada uno de los factores del SM (21,22,29,152). Aunque su papel es controvertido y la mayor responsabilidad de un fármaco u otro sobre cada proceso varía en la literatura, existen unas ideas básicas en las que coinciden la mayoría de autores. En primer lugar ambos ICN se relacionan con el aumento de peso postrasplante, pero sin existir claras diferencias entre ellos (tacrolimus y ciclosporina) en este sentido (73). Los corticoides se han relacionado con el aumento de peso en múltiples artículos (83,151). La DM también se debe en parte al uso de corticoides y a los ICN, sobre todo al tacrolimus (84). Respecto a la HTA, los corticoides y ambos ICN (más la ciclosporina) juegan un papel central (83,114) y los mTORi también, sobre todo si se asocian con ICN (115). La dislipemia está relacionada también con los corticoides y los ICN (sobre todo la CyA) y los mTORi (99,113,114). No hemos analizado los corticoides, a pesar de su importante papel, por el hecho de que todos los pacientes recibieron dosis similares de los mismos y se retiraron en los primeros 6-9 meses en todos. Para valorar el papel de los inmunosupresores los hemos dividido en tres grupos basándonos en la molécula principal: tacrolimus, ciclosporina y mTORi (que incluye sirolimus o everolimus), sin poder encontrar diferencias entre ellos respecto a su mayor peso en cualquiera de los factores del SM, dato que se repite en otras publicaciones (23,29,30).

5.1.4. SM al quinto año postrasplante

En nuestra serie, el 29,5% de los pacientes presentó obesidad al quinto año postrasplante mientras que un porcentaje importante presentó criterios de sobrepeso (43,2%). Además destaca el hecho de que, por primera vez en nuestra serie, algunos cumplían criterios de obesidad mórbida. Si lo comparamos con nuestros resultados al año postrasplante vemos como la obesidad ha subido de forma clara (del 20,9% hasta el 29,5%) acercándose a los valores publicados, aunque siguen siendo inferiores a ellos (23,29,30,61). En este aumento evidente del peso y de IMC sobre los valores previos (pretrasplante y al primer año postrasplante) se han involucrado múltiples factores: dietéticos (menos restricciones que antes del trasplante), psicosociales (reincorporación laboral, estado civil, mejora de la autoestima, del apetito y del estado general) (39,49,61-63,74-76).

Al quinto año no se observaron diferencias por edad en la obesidad, aunque sí por sexos (más frecuente en hombres) y por etiologías (alcohólica en primer lugar

seguido del VHC). La presencia de obesidad ha sido considerada como el factor más importante para la existencia de SM, hasta el punto que con IMC menores de 25 prácticamente no existe riesgo de SM (21,153). En nuestra serie no vimos diferencias en la mortalidad en función de la presencia de obesidad. A este respecto la mayoría de trabajos describen un mayor riesgo de morbimortalidad según aumenta el IMC (51-57,60), pero también existen trabajos recientes que observan diferencias en la morbilidad pero no en la mortalidad (58) y otros que no ven diferencias ni en la morbilidad ni en la mortalidad (59). Las etiologías más relacionadas con la obesidad postrasplante en las publicaciones (EHGNA y criptogénica) fueron muy poco detectadas en nuestra serie, lo cual puede explicar la ausencia de relación con ninguna etiología. Al igual que otros autores (23,30), la obesidad fue mucho más frecuente en el grupo de pacientes con SM, como es lógico.

El 60,6% de nuestros pacientes presentaba HTA al quinto año, cifra similar a la que se observaba al primer año postrasplante, incluso ligeramente menor. No encontramos diferencias en la frecuencia de HTA entre los grupos de edad ni entre ambos, pero fue más frecuente en la etiología alcohólica (69,2%). Los artículos reflejan que hasta el 70% de los pacientes pueden presentar HTA postrasplante con seguimientos medios cercanos a los 5 años (22,23,116). Los mecanismos son similares a los descritos para la HTA al primer año postrasplante (inmunosupresores y obesidad fundamentalmente). La estabilización en las cifras de HTA como en nuestros pacientes podría deberse a las pautas de minimización de la inmunosupresión y de retirada de esteroides, que se usan para prevenir las complicaciones del tratamiento inmunosupresor como nefrotoxicidad o eventos cardiovasculares (169).

La DM fue mínimamente inferior a la observada al año postrasplante (44,1%). Ello probablemente esté en relación con el conocido efecto diabetógeno de los corticoides (83), que son habitualmente retirados durante el primer año en la mayoría de los pacientes. Aunque ambos ICN son diabetógenos, parece que el tacrolimus lo es en mayor medida que la ciclosporina (84). Si bien en nuestra serie, como ya hemos dicho, no hubo diferencias en cuanto al empleo de uno u otro. La DM al quinto año postrasplante fue más frecuente entre el grupo de edad mayor, en los hombres y, en relación con la etiología, fue más frecuente en la alcohólica y VHC.

La hipertrigliceridemia fue del 34,7%, similar a lo publicado (23,29,30). En referencia a los niveles bajos de HDL-colesterol se vieron en el 33,3% de los pacientes. Los niveles de TG y HDL-colesterol fueron similares en los 2 grupos de

edad y entre ambos sexos. La hipertrigliceridemia se asoció con la etiología alcohólica, pero no cuando lo analizamos al año postrasplante.

Cumplieron criterios de SM el 38,1% de la muestra, si bien es cierto que solo se pudieron analizar todos los criterios en 176 pacientes. No hubo diferencias entre los grupos de edad y fue más frecuente en los hombres. Varios trabajos analizan la frecuencia de SM a los 5 años (23,29,30,61), con cifras algo mayores que las de nuestra población (entre 44-58%), probablemente en relación con la importancia de la obesidad en esos trabajos y menor en nuestra serie.

A pesar de todos estos datos, al realizar el análisis de mortalidad según la presencia o no de SM, no obtuvimos que influyera en ella. Este dato es controvertido, aunque la mayoría de trabajos obtienen resultados como el nuestro (30,59,128).

En lo que coinciden casi todos los trabajos es en el papel que el SM tiene como factor fundamental para la aparición de complicaciones cardiovasculares (23,30,126,128). En un trabajo se estudió el riesgo acumulado de padecer un evento cardiovascular después del trasplante y los factores de riesgo. Los predictores independientes de eventos cardiovasculares fueron la edad avanzada al trasplante, el sexo masculino, la DM postrasplante, la HTA postrasplante y el uso de micofenolato mofetil (éste con relación inversa). Se observó que los pacientes con HTA y DM postrasplante tienen aproximadamente el doble de probabilidades de experimentar un evento cardiovascular (126).

Recientemente se ha publicado un trabajo para evaluar el riesgo CV postrasplante. Los factores asociados en el análisis univariante fueron la edad, la DM, la HTA, la tasa de filtración glomerular <60 ml / minuto, antecedentes de evento CV previo, la fracción de eyección $<60\%$, hipertrofia ventricular izquierda, y troponina sérica $> 0,07$ ng / ml. En el análisis multivariante destacaron la edad, la DM, antecedentes de evento CV previo y troponina sérica $> 0,07$ ng / ml se asociaron independientemente con la enfermedad CV. Los antecedentes de tabaquismo (en algún momento), el sexo y la dislipemia no fueron predictivos de padecer un evento cardiovascular (171).

El estudio del riesgo CV no ha sido incluido en este trabajo, pero actualmente lo estamos analizando para poder obtener nuestras propias conclusiones en un corto periodo de tiempo.

Tampoco hemos podido relacionar la presencia de SM con la mayor edad de los pacientes, como se puede leer en algún trabajo (23,30,152,153), aunque no en todos (29). Sin embargo se observó que la etiología alcohólica era significativamente más frecuente que otras, incluyendo el VHC. Otros trabajos asocian también la etiología alcohólica al SMPT, además de la cirrosis criptogénica, el HGNA y el VHC (23,30,61).

Recientemente se ha publicado un trabajo que analiza la frecuencia de SM a los 5 años en un hospital asiático (170). La prevalencia de SM fue de 35,6%, similar a lo ya publicado, al igual que la frecuencia de sus componentes. Los factores de riesgo en el análisis multivariante fueron la DM y el SM (ambos pretrasplante). Tampoco observan diferencias en la supervivencia entre los grupos con y sin SM.

Respecto al papel de los fármacos inmunosupresores en el SM, ya ha sido comentado con anterioridad (21,22,29,152). Únicamente comentar que prácticamente ningún paciente está con corticoides al quinto año y que se tiende a minimizar al máximo el tratamiento para prevenir complicaciones, dado que el riesgo inmunológico del injerto es mínimo en este periodo. Tampoco hemos encontrado una relación clara entre el tipo de inmunosupresión y la frecuencia de SM, al igual que la mayoría de autores (23,29,30).

Por otra parte, al valorar la relación entre el SM basal, al año y al quinto año, no hemos encontrado una relación significativa entre ellos.

Como detallaremos más adelante hemos detectado, tras realizar un análisis multivariante, una fuerte asociación entre factores clínicos pretrasplante y del primer año postrasplante con la presencia de SM al quinto año. Datos similares a los nuestros ya han sido publicado previamente (152).

5.1.5. SM al décimo año postrasplante

Solo tenemos datos de 71 pacientes al décimo año para analizar la frecuencia del SM. Al final de ese periodo de seguimiento el 39,7% de los pacientes presentó obesidad, mientras que “sólo” el 26% presentó sobrepeso. Si lo comparamos con el periodo anterior (5 años postrasplante) el incremento en la obesidad es de casi el 10%. Se sigue viendo además que el porcentaje de pacientes con criterios de obesidad mórbida sigue subiendo (hasta el 5,6% de la muestra).

No se observaron diferencias significativas por edad ni entre ambos sexos. Con respecto a la etiología, destaca la alcohólica.

En nuestra serie el 68,1% de los pacientes presentaba HTA a los diez años, cifra similar a la que se observaba al primer y quinto año postrasplante. Fue algo más frecuente en los mayores de 55 años y en los hombres. Respecto a la etiología, no hubo claras diferencias, destacando la alcohólica y el VHC.

La DM fue también similar a la observada al año y quinto año postrasplante (47,2%). La DM al décimo año postrasplante no mostró diferencias entre ambos grupos de edad ni entre los dos sexos, aunque se repite la mayor frecuencia en la etiología alcohólica.

Cumplieron criterios de SM el 39,7% de la muestra, cifra prácticamente igual a de los 5 años (38,1%). El SM fue ligeramente más frecuente entre los mayores y entre los hombres. Con referencia a la etiología, la alcohólica fue que cumplía criterios de SM con mayor frecuencia seguido de VHC, luego CBP y miscelánea.

Es interesante resaltar el hecho de que a lo largo del seguimiento el número de pacientes con HTA, DM y con criterios de SM crece de forma llamativa en el primer año postrasplante, pero luego se mantiene estable a los 5 y 10 años, sin apenas cambios respecto a los datos al primer año postrasplante. A la vista de estos datos parece lógico pensar que la inmunosupresión (independientemente del fármaco en concreto empleado) puede jugar un papel fundamental, dado que en el primer año se emplean dosis máximas de inmunosupresión que se van reduciendo (o incluso retirando, como en el caso de los corticoides) con el paso del tiempo.

Hemos encontrado pocos trabajos que analicen el SM a los 10 años y nos permitan comparar nuestros resultados. La mayoría presentan un seguimiento medio de 5 años, si bien es cierto que alguno de ellos el rango alcanza hasta los 14-25 años (30,61,63). En un trabajo prospectivo publicado en 2014, el seguimiento medio fue de 7 años (con un rango muy amplio, de 3 hasta 17 años). Los pacientes fueron evaluados a los 3 años y 7 años de media y se compararon los resultados (62). Observaron como el SM iba aumentando de forma significativa con el paso de los años (34,3% a los 3 años hasta el 44,8% a los 7 años). Al analizar la evolución de los factores específicos del SM, solo el incremento de la DM fue también significativo.

A diferencia de estos trabajos (61,62), en nuestra serie el gran incremento en la frecuencia de SM se produce en el primer año postrasplante (30,4%) con respecto a la

situación pretrasplante (10%), presentando al quinto y décimo al año solamente ligeros incrementos hasta alcanzar el 38,1% y 39,7%, respectivamente). De hecho en uno de los trabajos (61) la cercanía al trasplante fue un factor de riesgo de SM. Los autores lo explican por la alta tasa de obesidad en el primer año postrasplante, lo que no ocurre en nuestra población. Los factores que se asociaron con el SM a los 7 años (62) fueron la edad mayor, la historia familiar de DM, IMC basal y evolutivo, uso crónico de corticoides, la dieta y el sedentarismo.

Respecto al papel de la etiología los resultados son contradictorios, habiendo trabajos que no encuentran relación (62,63) y otros que sí (23,30,61). La etiología alcohólica ha sido la más asociada sin estar del todo claro el motivo, seguido del VHC (posiblemente debido a la resistencia periférica a la insulina) y en tercer lugar la cirrosis criptogénica-EGHNA (23,61).

También es difícil lograr conclusiones claras respecto al papel que tiene la edad como factor de riesgo para el SM, por haber estudios con resultados en ambos sentidos: a favor (23,61,62,63,126) y en contra (29,58).

Los dos factores que más se repiten en los trabajos como factores de riesgo (tanto en los análisis uni como multivariante) son la obesidad y la DM (13,23,30,61,62,63,126,153). En nuestros pacientes también son los dos factores de riesgo más importantes para desarrollar SM postrasplante.

En resumen podríamos considerar que, además de los dos factores ya mencionados, los predictores más importantes de SMPT son la edad, el aumento del IMC postrasplante, antecedentes de tabaquismo, el tipo de tratamiento inmunosupresor utilizado y la etiología del trasplante (VHC, alcohol o cirrosis criptogénica) (23,29,30,61,62).

5.2. Análisis por supervivencia

Realizaremos un análisis de la supervivencia en primer lugar de forma general y al final en relación con el SM.

La supervivencia de nuestra serie fue del 84% al año, del 68% a los 5 años y del 51% a los 10 años. Estos datos pueden ser comparados con los del RETH observando que la supervivencia es similar (157). La supervivencia media de los pacientes fue de $58,2 \pm 44,8$ meses, con un rango entre 0 meses y 164,7 meses.

Las causas de mortalidad son similares a las recogidas en el RETH. La primera causa de mortalidad es la hepática y supone el 37,1% de las muertes en nuestra serie, en segundo lugar está la recidiva tumoral (18,9%). Luego siguen, por orden de frecuencia: las neoplasias de novo (15,2%), las infecciones (8,3%), las causas cardiovasculares (4,5%) y por último, una miscelánea que supone el 15,9% del total.

Las causas de muerte del RETH son: la primera es la relacionada con el injerto (28,4%), infecciones en segundo lugar (19,4%), luego las complicaciones extrahepáticas (15,2%) y los tumores de novo (13,9%).

También hemos realizado un análisis por periodos de tiempo, con el objeto de analizar si la curva de aprendizaje del equipo podría influir en los resultados. Para ello hemos “repartido” los pacientes en tres periodos lo más homogéneos posibles. El análisis de dichos periodos solamente ha mostrado diferencias entre la supervivencia a los 10 años del primer periodo (2002-2005) y del segundo (2006-2009), siendo (respectivamente) del 49% y del 59%. Dichas diferencias no fueron significativas estadísticamente. No disponemos de datos a los 10 años del tercer periodo para comparar, por lo que el análisis queda incompleto a este respecto. En la memoria del RETH podemos comprobar como la realización del TOH entre 2005-2010 (comparado con los anteriores periodos) se relacionó de forma significativa en el análisis multivariante con mayor supervivencia (157).

Respecto a la mortalidad según los dos grupos de edad (menores y mayores de 55 años) no observamos diferencias significativas, con una media de 107,9 meses en el grupo más joven y de 103,4 en el de mayor edad. En el RETH la supervivencia es significativamente mayor en los menores de 60 años (157). Tampoco hubo diferencias entra ambos sexos en la supervivencia, con una media de casi 106 meses para las mujeres y de 105 para los hombres, aunque algunos autores han referido mayor supervivencia en las mujeres (163). Cuando analizamos la mortalidad de la serie, no vimos diferencias significativas entre las indicaciones del trasplante, la puntuación MELD o el hábito tabáquico de los pacientes.

En relación con la etiología, tampoco vimos diferencias significativas en cuanto a la supervivencia entre todas ellas, si bien es cierto que fue algo mayor para los pacientes trasplantados por VHB (media de 119,1 meses), seguido de los pacientes con CBP (media de 108,8 meses) y en tercer lugar el VHC (media de 104,1 meses); siendo la peor de todas ellas la etiología alcohólica (media de 100,9 meses). Esto probablemente se deba a las comorbilidades que asocia la cirrosis alcohólica (mayor

tabaquismo, obesidad, SM) y su importancia en las causas de muerte “no hepáticas” (neoplasias, infecciones,...) como ya se ha comentado. Si tenemos en cuenta las etiologías y las indicaciones en el RETH, figura que la mejor supervivencia es para las hepatopatías colestásicas (85,1% a los 5 años), en segundo lugar las enfermedades metabólicas (77,7%), tercero la IHAG (70,5%), cuarto para la cirrosis descompensada (73,6%) y por último para el CHC (66,3%) (157).

Dados los razonablemente buenos resultados de supervivencia del grupo de pacientes trasplantados por VHC, hemos comparado dicha etiología frente al resto de causas (valoradas en conjunto), ente otros motivos por la posibilidad de que la reinfección del VHC en el injerto hepático favorezca la aparición de SM de novo o el empeoramiento del mismo si ya estaba presente. Es conocido los peores resultados de los pacientes VHC en relación con la reinfección del injerto, que se sabe que ocurre más precozmente y de manera más agresiva que en el hígado inmunocompetente, antes de trasplante. Las causas de todo ello son múltiples y han sido muy bien estudiadas: empleo de fármacos inmunosupresores para evitar el rechazo del aloinjerto, tiempos de isquemia de la cirugía, factores del donante (edad, esteatosis hepática,...) y factores virales como el genotipo y la carga viral (172). Hemos comprobado en nuestro estudio un porcentaje similar de CHC en pacientes trasplantados por cirrosis por VHC y alcohólica, por lo que este factor no parece influir en la mortalidad.

Estos resultados nuestros probablemente se deben a varios factores: en primer lugar el mejor conocimiento (y control) de los factores que influyen en la recidiva severa del VHC postrasplante (ello también facilitado por ser una unidad de trasplante hepático que comenzó a funcionar hace relativamente poco tiempo, desde 2001), y el tratamiento precoz y agresivo de dicha recidiva, con el empleo de los tratamientos antivirales que hubiera en ese momento (la mayoría con interferón pegilado y ribavirina), pero evitando disminuir dosis mediante el uso de factores estimulantes de colonias de neutrófilos o de eritropoyetina (160). Por otra parte, en caso de presentarse SM de novo o empeorar el ya existente, éste no pareció afectar a la supervivencia.

Como ya se ha comentado, nuestros resultados de supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis por VHC son ligeramente mejores que los publicados (por ejemplo, el RETH). A continuación aparecen dos gráficas (figura 35) para comparar ambas series (la nuestra donde no se observan diferencias, y la del

RETH, realizada con los datos de todas las unidades de trasplante hepático de España, donde la supervivencia de los pacientes trasplantados por VHC es aproximadamente un 10% inferior a los pacientes no VHC a los 10 años y posteriores, con seguimiento hasta 24 años).

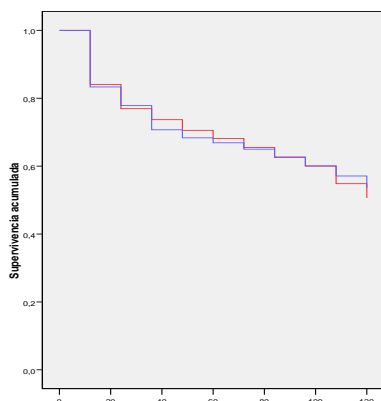


Tabla HURH en meses (2001-2013)

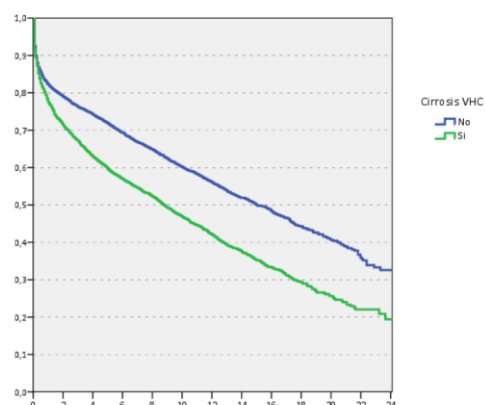


Tabla RETH en años (1984-2014)

Figura 35. Supervivencia acumulada de los pacientes VHC y no-VHC en el HURH y en el RETH

Con respecto a los factores predictores de mortalidad en el análisis pretrasplante de los pacientes, la presencia de DM o niveles bajos de HDL-colesterol se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de mortalidad. Al primer año postrasplante, solamente los valores bajos de HDL-colesterol tuvieron una asociación significativa con la mayor mortalidad. En cambio, de todos los factores del SM al quinto año, no encontramos una relación significativa con ninguno.

Con el paso del tiempo va aumentando la importancia de las causas de mortalidad no relacionadas directamente con el injerto hepático. En este sentido es importante conocer las dichas causas para poder actuar en lo posible frente a ellas. Las medidas dirigidas al mejor diagnóstico y tratamiento, así como la coordinación ente niveles asistenciales (atención primaria y especializada) son fundamentales para mejorar los resultados de supervivencia a largo plazo; dado que muchas de las causas de muerte se manejan y controlan por los médicos de atención primaria. La elaboración de guías conjuntas de seguimiento integral de estos pacientes supone una herramienta fundamental (161).

Otro dato a destacar es que el análisis de la supervivencia por grupos de edad en nuestro estudio tampoco ha revelado diferencias significativas, lógicamente como

sucedió con la mortalidad. Este dato es importante, dado que “apoya” el hecho que ya se está produciendo en todas las unidades de trasplante: la incorporación a las listas de espera de pacientes cada vez más “añosos” (152).

Otro aspecto a considerar es la indicación del trasplante. A este respecto la supervivencia mejor fue para los pacientes trasplantados por cirrosis descompensada, siendo la peor para el CHC. Este dato se repite en todas las series publicadas, dado que el TOH por CHC tiene el riesgo de recidiva del CHC postrasplante (en el 15-25%), siendo de hecho una causa frecuente de muerte de las publicaciones en todas las series y la segunda causa en nuestro centro) (22,157).

Por último hemos hecho un análisis del SM y su relación con la supervivencia. En primer lugar analizamos el SM basal sin que encontráramos diferencias significativas, probablemente debido a que sólo el 10% de los pacientes presentaron SM pretrasplante y es difícil encontrar diferencias significativas con un tamaño muestral tan pequeño.

Tampoco encontramos diferencias al analizar la presencia o no de SM al año. Para intentar profundizar en el posible papel del SM, analizamos la presencia de SM al año en función de que existiera SM basal o no, con igual resultado (ausencia de diferencias significativas). Posteriormente analizamos la supervivencia al quinto año, en función de la presencia o no de SM, sin encontrar tampoco diferencias.

Por todo ello se concluye en nuestro estudio que la aparición de SM postrasplante es frecuente, pero no afecta claramente a la supervivencia de nuestros pacientes. Como ya hemos comentados, otros autores encuentran resultados similares (30,59,128).

Por último se realizó un análisis de regresión logística con el objeto de obtener un modelo predictivo del riesgo de presentar SM a los 5 años.

Inicialmente se fueron introduciendo diferentes variables y analizando su “peso” en dicho modelo, siendo retiradas aquellas que en el análisis estadístico comprobamos que aportaban poco o nada. El primero de ellos fue el sexo y el segundo el HDL-colesterol, dado que las elevadas pérdidas de datos (como ya se ha explicado anteriormente) hace que el tamaño muestral sea muy pequeño. Por otra parte mantuvimos algunas variables cuyo análisis no fue estadísticamente significativo en el modelo, pero suponiendo que aportan información clínica relevante. Al final, en el

análisis de regresión logística que realizamos encontramos relación ente el SM a los 5 años y las siguientes 6 variables:

- Obesidad pretrasplante (OR:3,09, p=0,056)
- Obesidad al año postrasplante (OR: 3,95, p=0,009)
- Diabetes pretrasplante (OR: 4,63, p=0,001)
- Diabetes al año postrasplante (OR: 3,01, p=0,015)
- HTA al año postrasplante (OR: 1,85, p=0,176)
- Hipertrigliceridemia al año postrasplante (OR: 2,32, p=0,063)

En base a estas variables elaboramos un modelo con significación estadística ($p < 0,001$) y con porcentaje de explicación pronosticado de 78,4% de tener SM a los 5 años. Otros estudios también han desarrollado modelos predictivos con similares resultados (23,29,30,61,62,170).

Como resumen de nuestro trabajo podemos concluir que el SM y sus componentes son infrecuentes en nuestros pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante hepático. En cambio la frecuencia de todos los criterios que componen el SM (a excepción de la obesidad) se incrementan de manera evidente al año postrasplante. A la vista de nuestros resultados sugerimos que el origen puede ser multifactorial, pero que la inmunosupresión juega un papel fundamental. Por otra parte, la frecuencia de dicho factores y del SM a largo plazo (5 y 10 años postrasplante) permanecen bastante estables.

Además, el Síndrome Metabólico Postrasplante es una complicación menos frecuente en nuestra serie que lo observado en otras publicaciones, y según nuestros resultados parece que la existencia de SM no incide en la mortalidad de nuestros pacientes, pudiendo tener un papel importante a nivel de la morbilidad sobre todo de tipo cardiovascular, hecho que no hemos estudiado en nuestro trabajo.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1.- La prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL-colesterol), aunque está aumentando a nivel de la población general en todo el mundo y especialmente en los países occidentales, ha sido un proceso infrecuente en nuestros pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante hepático, que fue de un 10%, cifra también algo inferior a la prevalencia de este síndrome en otros estudios europeos en pacientes cirróticos pretrasplante.

2.- En cuanto al síndrome metabólico postrasplante, en nuestra serie es un hallazgo menos frecuente que lo observado en otras publicaciones y se mantiene de una forma bastante estable desde el primer hasta el décimo año de seguimiento.

3.- Al primer año postrasplante observamos un incremento en el porcentaje de los pacientes que presentan síndrome metabólico con sus correspondientes criterios diagnósticos a excepción de la obesidad, probablemente en relación con la ascitis pretrasplante.

4.- Después del primer año se observa una tendencia al incremento del porcentaje de pacientes que presentan criterios de síndrome metabólico, aunque de forma muy discreta y siendo la obesidad el único que aumenta de manera evidente desde el quinto año postrasplante.

5.- No hemos encontrado relación entre la edad y el sexo con la aparición de síndrome metabólico postrasplante. Pero en cuanto a la etiología de la enfermedad hepática que motivó el trasplante, fue la cirrosis alcohólica la que más se relacionó con dicho síndrome, seguido de la cirrosis por VHC.

6.- No se detectaron diferencias significativas en cuanto a la aparición de síndrome metabólico postrasplante o de alguno de sus criterios, al comparar los diferentes regímenes inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus o inhibidores de mTOR). Sugerimos que, aunque el origen del síndrome metabólico es multifactorial, la inmunosupresión debe tener un papel importante a juzgar por los datos de la literatura.

7.- A la vista de nuestros resultados, parece que la existencia de síndrome metabólico no incide en la mortalidad de nuestros pacientes, sin poder descartar un papel importante a nivel de la morbilidad, sobre todo de tipo cardiovascular.

8.- Finalmente, se ha llevado a cabo un análisis de regresión logística con la intención de obtener un modelo predictivo de riesgo de síndrome metabólico al quinto año postrasplante, detectando que la obesidad y la diabetes (tanto pretrasplante como al año postrasplante) y la HTA e hipertrigliceridemia (al año postrasplante) fueron variables estadísticamente significativas, con un porcentaje de predicción del 78,4%.

7. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

7. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists.

ABC: Área bajo la curva ROC (Area under the curve, AUC, en inglés).

ACV: Accidente/s cerebrovascular/es.

ADA: American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes).

ADO: Antidiabéticos orales.

ADPN: Adiponutrina.

AGA: Alteración de la glucemia en ayunas / Glucemia basal alterada (GBA).

AHA-NHLBI: American Heart Association-National Heart, Lung, and Blood Institute (Asociación Americana del Corazón-Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre).

ARA-II: Antagonista/s de los receptores de la angiotensina II.

ATG: Alteración de la tolerancia a la glucosa.

BT: Bilirrubina total

CBP: Cirrosis Biliar Primaria.

CHC: Carcinoma hepatocelular.

cHDL: Colesterol unido a HDL.

cLDL: Colesterol unido a LDL.

cm: Centímetro/s.

CT: Colesterol total.

CyA: Ciclosporina A.

DE: Desviación/es estándar.

DLP: Dislipemia.

DM: Diabetes mellitus.

DMPT: Diabetes mellitus postrasplante.

EASD: European Association for the Study of Diabetes.

EC: Enfermedad coronaria y/o cardiovascular.

ECV: Evento cardiovascular.

EE.UU.: Estados Unidos de América.

EGIR: European Group for study of Insulin Resistance.

EHGNA: Enfermedad por hígado graso no alcohólico.

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica.

ESH-ESC: European Society of Hypertension-European Society of Cardiology
(Sociedad Europea de Hipertensión-Sociedad Europea de Cardiología).

Fig.: Figura/s.

FK/FK-506: tacrolimus.

GBA: Glucemia Basal Alterada

GPA: Glucosa plasmática en ayunas.

GPT: Glutámico-pirúvico transaminasa.

HAI: Hepatitis autoinmune

Hb: Hemoglobina.

HCT: Hipercolesterolemia.

HDL: High Density Lipoproteins (Lipoproteínas de alta densidad).

HGNA: Hígado graso no alcohólico.

HLP: Hiperlipemia/s.

HTA: Hipertensión arterial.

HTG: Hipertrigliceridemia.

HURH: Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid).

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IC 95%: Intervalo/s de confianza al 95%.

ICC: Índice Cintura/Cadera

ICN: Inhibidores de la Calcineurina.

IDF: International Diabetes Federation (Federación Internacional de Diabetes).

IECA: Inhibidor/es de la enzima convertidora de Angiotensina.

IHAG: Insuficiencia hepática aguda grave.

IL28B: Interleuquina 28B.

IMC: Índice de masa corporal (o Índice de Quetelet).

INR: International Normalized Ratio (Ratio Internacional Normalizada)

IOTF: International Obesity Task Force (grupo internacional de trabajo sobre obesidad)

kg: Kilogramo/s.

kg/m²: Kilogramo/s por metro cuadrado.

LDL: Low Density Lipoproteins (Lipoproteínas de baja densidad).

m: Metro/s.

m³: Metro/s cúbico/s.

MELD: Model for end-stage liver disease (Modelo pronóstico de enfermedad hepática terminal).

MeSH: Medical Subject Headings.

mg: Miligramo/s.

mg/dL: Miligramo/s por decilitro.

MMF: mofetilmicofenolato.

mTOR: mammalian target of rapamycin (diana de rapamicina en células de mamíferos)

mTORi: inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin)

mmHg: Milímetro/s de mercurio.

n^o, N^o: Número.

n, N: Tamaño muestral.

NCEP-ATP-III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III.

ng: Nanogramo/s.

ng/mL: Nanogramo/s por mililitro.

NIDDK: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases,

NS: No existen diferencias estadísticamente significativas / Estadísticamente no significativo.

OH: alcohol.

OMS: Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, WHO, en inglés).

ORD: Odds ratio diagnóstica (Diagnostic odds ratio, DOR, en inglés).

p: Nivel de significación.

PC: Perímetro de cintura.

PCR: 1-Proteína C reactiva. 2-Reacción en cadena de la polimerasa.

PNPLA3: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (gen codificador de la Adiponeutrina).

p. ej.: Por ejemplo

RCV: Riesgo cardiovascular.

Ref.: Referencia.

ReTOH: retrasplante hepático.

Rho, rho: Coeficiente de correlación de Spearman.

RI: Resistencia a la insulina / Insulinorresistencia.

RM: Resonancia Magnética.

RR: Riesgo relativo.

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.

Sig.: Significación estadística.

SM: Síndrome Metabólico.

SMPT: Síndrome Metabólico Post-Trasplante.

SRTR: Scientific Registry of Transplant Recipients (Registro Norteamericano de Trasplantes).

TA: Tensión arterial.

TAC/TC: Tomografía (axial) computarizada.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular.

TG: Triglicéridos.

TH/TOH: Trasplante (Ortotópico) Hepático.

UNOS United Network for Organ Sharing (Organización de Trasplantes de Estados Unidos).

VHB: Virus de la Hepatitis B.

VHC: Virus de la Hepatitis C.

VLDL: Very Low Density Lipoproteins (Lipoproteínas de muy baja densidad).

Vs.: Versus (contra).

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1- Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton R. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010;10:1420–7.

2- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.

3- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:523–34.

4- Charlton M. Evolving aspects of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013 Jun;18:251-8.

5- Grier Borrás JL, Contreras Gilbert J. Síndrome metabólico: ¿fin de la controversia? *Rev Esp Obes* 2010; 8: 69-74.

6- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–1607.

7- Alberti KG, Zimmet PZ. 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.

8- Eckel RH. Capítulo 236. Síndrome Metabólico. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17ª ed. México DF: McGraw Hill; 2009. Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/content>.

9- Formiguera X. Obesidad abdominal y riesgo cardiometabólico. *Rev Esp Obes* 2008; 6: 21-9.

- 10- Grundy S, 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;112:2735–52.
- 11- Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard WJ, et al. NIH, third report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2001.
- 12- Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012 Mar;13:275-86.
- 13- Sprinzl MF, Weinmann A, Lohse N, Tönissen H, Koch S, Schattenberg J, et al. Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2013 Jan;26:67-74.
- 14- Ford E, Giles W, Dietz W. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356–59.
- 15- Ford ES, Giles WH, Ah M. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444–49.
- 16- 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;49:403–14.
- 17- 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;93:136–41.
- 18- 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;288:2709–16.

- 19- 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;14:4771–75.
- 20- Poonawala A, Nair S, Thuluvath P. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689–92.
- 21- Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol.* 2010 Jul;53:199-206.
- 22- Watt K. Risk factors associated with long-term mortality after liver transplantation: an analysis of the multi-center, prospective Niddk database. *Hepatology* 2008;48:66.
- 23- Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2007;13:1109–14.
- 24- Pfitzmann R, Nussler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int* 2008;21:234–46.
- 25- Rothbaum Perito E¹, Lau A, Rhee S, Roberts JP, Rosenthal P Posttransplant metabolic syndrome in children and adolescents after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2012 Sep;18:1009-28.
- 26- Nobili V, Alisi A, de Ville de Goyet J. Metabolic syndrome and nonalcoholic steatohepatitis recurrence after liver transplantation in children. *Liver Transpl.* 2011 May;17:620-1.
- 27- Kosola S, Lampela H, Makisalo H, Lohi J, Arola J, Jalanko H, et al. Metabolic syndrome after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014 Oct; 20:1185-92.
- 28- Ruiz-Rebollo L, Sánchez-Antolín G, García-Pajares F, Fernández-Orcajo P, González-Sagrado M, Cítores-Pascual MA, et al. Risk of development of the metabolic syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010 Mar;42:663-5.
- 29- Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008;4:1648–54.

- 30- Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl*. 2011 Jan;17:15-22.
- 31- Holterman AX, Guzman G, Fantuzzi G, Wang H, Aigner K, Browne A, Holterman M. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Mar;21:591-7.
- 32- 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;14:1287–93.
- 33- Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int* 2005;18:461–66.
- 34- Wawrzynowicz-Syczewska M, Karpinska E, Jurczyk K, Laurans L, Boron-Kaczmarek A. Risk factors and dynamics of weight gain in patients after liver transplantation. *Ann Transplant* 2009;14:45–50.
- 35- 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 (FK 506). *Liver Transpl Surg* 1997;3:1–9.
- 36- Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers Jr RL, Reyes JD, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl* 2009;15:968-77.
- 37- Robinson LR, Switala J, Tarter RE, Nicholas JJ. Functional outcome after liver transplantation: a preliminary report. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990 May;71:426-7.
- 38- Beyer N, Aadahl M, Strange B, Kirkegaard P, Hansen BA, Mohr T, et al. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1999 Jul;5:301-9
- 39- Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Aug;6:1896-905.
- 40- Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001 Mar;7:213-9

- 41- Roske AE, Plauth M. Liver transplantation, body composition, and substrate utilization: does organ transplantation normalize the metabolic situation of the patient? *Nutrition*. 1999 Jun;15:504-5.
- 42- Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986– 2000. *Arch Intern Med* 2003;163:2146–48.
- 43- Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004;27:788–93.
- 44- Alberti K, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–62.
- 45- Adams R, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care* 2005;8:2777–79.
- 46- Bays H, Gonzales-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:343–68.
- 47- Fox C, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovish-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham heart study. *Circulation* 2007;116:39–48.
- 48- Smith S, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, de Jonge L, De la Bretonne J, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism* 2001;50:425–35.
- 49- 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;4:285–96.
- 50- Choban P, Flancbaum L. The impact of obesity on surgical outcomes: a review. *J Am Coll Surg* 1997;185:593–603.

- 51- Hillingso JG, Wettergren A, Hyoudo M, Kirkegaard P. Obesity increases mortality in liver transplantation – the Danish experience. *Transpl Int* 2005;18:1231–35.
- 52- Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002;35:105–9.
- 53- Braunfeld MY, Chan S, Pregler J, Neelakanta G, Sopher MJ, Busuttill RW, et al. Liver transplantation in the morbidly obese. *J Clin Anesth* 1996;8:585–590.
- 54- Sawyer R, Pelletier S, Pruett T. Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver transplantation. *Clin Transpl* 1999;13:126–30.
- 55- Keeffe EB, Gettys C, Esquivel CO. Liver transplantation in patients with severe obesity. *Transplantation* 1994;57:309–11.
- 56- Fujikawa T, Fujita S, Mizuno S, Shenkman E, Vogel B, Lipori P, et al. Clinical and financial impact of obesity on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:3612–14.
- 57- Nair S, Cohen DB, Cohen MP, Tan H, Maley W, Thuluvath PJ. Postoperative morbidity, mortality, costs, and long-term survival in severely obese patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001;96:842–45.
- 58- Perez-Protto SE, Quintini C, Reynolds LF, You J, Cywinski JB, Sessler DI, et al. Comparable graft and patient survival in lean and obese liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2013 Aug;19:907-15.
- 59- LaMattina JC, Foley DP, Fernandez LA, Pirsch JD, Musat AI, D'Alessandro AM, et al. Complications associated with liver transplantation in the obese recipient. *Clin Transplant.* 2012;26:910-8.
- 60- Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of obesity on longterm outcomes in liver transplant recipients – results of the NIDDK liver transplant database. *Am J Transplant* 2008;8:667–72.
- 61- Anastácio LR, Ferreira LG, Ribeiro Hde S, Liboredo JC, Lima AS, Correia MI. Metabolic syndrome after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Nutrition* 2011 Sep;27:931-7.

- 62- Anastácio LR, Diniz KG, Ribeiro HS, Ferreira LG, Lima AS, Correia MI, et al. Prospective evaluation of metabolic syndrome and its components among long-term liver recipients. *Liver Int.* 2014 Aug;34:1094-101.
- 63- Kallwitz ER, Loy V, Mettu P, Von Roenn N, Berkes J, Cotler SJ. Physical activity and metabolic syndrome in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2013 Oct;19:1125-31.
- 64- Jensen M, Kanaley JA, Reed JE, Sheedy PF. Measurement of abdominal and visceral fat with computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1995;61:274–78.
- 65- Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, Guy SR, Schwartz ME, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 1997;64:248–51.
- 66- Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007;357:370–79.
- 67- Stegall MD, Everson G, Schroter G, Bilir BM, Karrer F, Kam I. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. *Transplantation* 1995;60:1057–60.
- 68- Kotlyar M, Carson S. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:8–19.
- 69- Cassiman D, Roelants M, Vandenplas G, Van der Merwe SW, Mertens A, Libbrecht L, et al. Orlistat treatment is safe in overweight and obese liver transplant recipients: a prospective, open label trial. *Transpl Int* 2006;19:1000–05.
- 70- Takata M, Campos GM, Ciovica R, Rabi C, Rogers SJ, Cello JP, et al. Laparoscopic bariatric surgery improves candidacy in morbidly obese patients awaiting transplantation. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:159–64.
- 71- Butte J, Devaud N, Jarufe NP, Boza C, Perez G, Torres J, et al. Sleeve gastrectomy as treatment for severe obesity after orthotopic liver transplantation. *Obes Surg* 2007;17:1517–19.
- 72- Campsen J, Zimmerman M, Shoen J, Wachs M, Bak T, Mandell MS, et al. Adjustable gastric banding in a morbidly obese patient during liver transplantation. *Obes Surg* 2008;18:1625–27.

- 73- Anastácio LR, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Metabolic syndrome and its components after liver transplantation: incidence, prevalence, risk factors, and implications. *Clin Nutr.* 2010 Apr;29:175-9.
- 74- Sobal J, Rauschenbach B, Frongillo EA. Marital status changes and body weight changes: a US longitudinal analysis. *Soc Sci Med.* 2003 Apr;56:1543-55.
- 75- Saab S, Wiese C, Ibrahim AB, Peralta L, Durazo F, Han S, et al. Employment and quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2007 Sep;13:1330-8.
- 76- Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2001 Mar;7:213-9.
- 77- Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 1967;2:1051–56.
- 78- Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, Regalia E, Benedini S, Bazzigaluppi E, et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:694–703.
- 79- Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transpl* 2001;7:S13–S21.
- 80- Moon J, Barbeito R, Faradji RN, Ganynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: long-term follow up. *Transplantation* 2006;82: 1625–28.
- 81- 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;72:1066–72.
- 82- Colle I, Van Vlierberghe H, Troisi R, Hemptinne B. Transplanted liver: consequences of denervation for liver functions. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004;280:924–31.
- 83- Schacke H, Döcke W, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23–43.

- 84- Haddad E, McAlister VC, Renoug E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD005161.
- 85- Vodenik B, Rovira J, Campistol JM. Mammalian target of rapamycin and diabetes: what does the current evidence tell us? *Transplant Proc* 2009;41:S31–S38.
- 86- Veldt B, Poterucha JJ, Watt KD, Wiesner RH, Hay JE, Rosen CB, et al. Insulin resistance, serum adipokines and the risk of fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C: a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2009;9:1406–13.
- 87- John P, Thuluvath P. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2002;8:708–13.
- 88- John P, Thuluvath P. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology* 2001;34:889–895.
- 89- Yoo H, Thuluvath P. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation* 2002;74: 1007–12.
- 90- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:S13–S61.
- 91- Goldberg RB, Mather K. Targeting the consequences of the metabolic syndrome in the Diabetes Prevention Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Sep;32:2077-90.
- 92- Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies H, et al. A placebo-controlled trial pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297–2307.
- 93- Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46:424–29.
- 94- Bonkovsky HL, Azar R, Bird S, Szabo G, Banner B. Severe cholestatic hepatitis caused by thiazolidinediones: risks associated with substituting rosiglitazone for troglitazone. *Dig Dis Sci* 2002;47:1632–37.

- 95- Nathan DM. Rosiglitazone and cardiotoxicity – weighing the evidence. *N Engl J Med* 2007;357:64–6.
- 96- Sharif A. Should metformin be our antiglycemic agent of choice post-transplantation? *Am J Transplant*. 2011 Jul;11:1376-81.
- 97- 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;3:416–22.
- 98- Neal D, Tom BD, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004;77:93–9.
- 99- Roy A, Kneteman N, Lilly L, Marotta P, Peltekian K, Scudamore C, et al. Tacrolimus as intervention in the treatment of hyperlipidemia after liver transplant. *Transplantation* 2006;82:494–500.
- 100- Sanchez EQ, Martin AP, Ikegami T, Uemura T, Narasimhan G, Goldstein RM, et al. Sirolimus conversion after liver transplantation: improvement in measured glomerular filtration rate after 2 years. *Transplant Proc* 2005;37:4416–23.
- 101- Trotter J, Wachs ME, Trouillot TE, Bak T, Kugelmas M, Kam I, et al. Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver transplant recipients occurs with concomitant cyclosporine but not tacrolimus. *Liver Transpl* 2001;7:401–8.
- 102- Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Kahan BD. Sirolimus changes lipid concentrations and lipoprotein metabolism in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2003;35:143S–150S.
- 103- Deters M, Klabunde T, Meyer H, Resch K, Kaefer V. Effects of curcumin on cyclosporine-induced cholestasis and hypercholesterolemia and on cyclosporine metabolism in the rat. *Planta Med* 2003;69:337–43.
- 104- Chan FK, Zhang Y, Lee SS, Shaffer EA. The effects of liver transplantation and cyclosporine on bile formation and lipid composition: an experimental study in the rat. *J Hepatol* 1998;28:329–36.
- 105- Muñoz S. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transpl Surg* 1995;1:29–38.

- 106- Klintmalm GB, Washburn WK, Rudich SM, Heffron RG, Teperman LW, Fasola C, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with daclizumab in HCV(+) liver transplant recipients: 1 year interim results of the HCV-3 study. *Liver Transpl* 2007;13:1521–31.
- 107- Martin J, Cavanaugh TM, Trumbull L, Bass M, Weber Jr F, Aranda-Michel J, et al. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2008;22:113–9.
- 108- Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003;63:367–78.
- 109- Mück W, Neal DA, Bois O, Voith Bm Hasan R, Alexander GJ. Tacrolimus/cerivastatin interaction study in liver transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:213–15.
- 110- McKenney J, Sica D. Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. *Pharmacotherapy* 2007;27:715–28.
- 111- Lee S, Gura K, Puder M. Omega-3 fatty acids and liver disease. *Hepatology* 2007;45:841-45.
- 112- Watson PD, Joy PS, Nkonde C, Hessen SE, Karalis DG. Comparison of bleeding complications with omega-3 fatty acids + aspirin + clopidogrel versus aspirin + clopidogrel in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;104:1052–54.
- 113- Almutairi F, Peterson TC, Molinari M, Walsh MJ, Alwayn I, Peltekian KM. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. *Liver Transpl* 2009;15:504–8.
- 114- Canzanello V, Textor SC, Taler SJ, Schwartz LL, Porayko MK, Wiesner RH, et al. Late hypertension after liver transplantation: a comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). *Liver Transpl Surg* 1998;4:328–34.
- 115- Gonwa T, Mendez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S, et al. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation* 2003;75:1213–20.

- 116- Textor S. De novo hypertension after liver transplantation. *Hypertension* 1993;22:257–67.
- 117- Neal D, Brown MJ, Wilkinson IB, Byrbe CD, Aklexander GJ. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:748–50.
- 118- Lubel J, Herath CB, Burrell LM, Angus PW. Liver disease and the reninangiotensin system: recent discoveries and clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1327–38.
- 119- Chobanian A, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72.
- 120- Martínez-Saldívar B, Prieto J, Berenguer M, de la Mata M, Pons JA, Serrano T, et al. Control of blood pressure in liver transplant recipients., *Transplantation*. 2012 May 27;93:1031-7.
- 121- Carey WD, Dumot JA, Pimentel RR, Barnes DS, Hobbs RE, Henderson JM, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation* 1995;59:859–64.
- 122- Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, De Luca L, Gafoor S, Blei A, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol* 2006;98:178–81.
- 123- Diedrich DA, Findlay JY, Harrison BA, Rosen CB. Influence of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:3554–57.
- 124- Gastaldelli A, Kozakova M, Hojlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009;49:1537–44.
- 125- Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation* 2003;108:1422–4.
- 126- Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, Cywinski J, Lopez R, Eghtesad B, et al. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012 Mar;18:370-5.

- 127- VanWagner LB, Bhawe M, Te HS, Feinglass J, Alvarez L, Rinella ME. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology*. 2012 Nov;56:1741-50.
- 128- Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, Lopez R, Post A, Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl*. 2012 Oct;18:1140-6. Review. Erratum in: *Liver Transpl*. 2013 Jan;19:113.
- 129- Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9:741–7.
- 130- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997 Jan 15;126:137-45.
- 131- Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-kendler Y, Wiesner RH, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:608–14.
- 132- Watt KD, Dierkhising R, Fan C, Heimbach JK, Tillman H, Goldstein D, et al. Investigation of PNPLA3 and IL28B genotypes on diabetes and obesity after liver transplantation: insight into mechanisms of disease. *Am J Transplant*. 2013 Sep;13:2450-7.
- 133- Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011 Oct;141:1249-53.
- 134- Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Schiffman ML, Mills AS, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2001;7:363–73.
- 135- Burke GW, Cirocco R, Hensley G, Ranjan D, Reddy R, Jeffers L, et al. Liver transplantation for cirrhosis following jejuno-ileal bypass--regional cytokine differences associated with pathological changes in the transplant liver. *Transplantation*. 1992 Aug;54:374-7.
- 136- Poordad F, Gish R, Wakil A, Garcia-Kennedy R, Martin P, Yao FY. De novo non-alcoholic fatty liver disease following orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant*. 2003 Nov;3:1413-7.

- 137- Charlton M. Evolving aspects of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013 Jun;18:251-8.
- 138- Malik SM, deVera ME, Fontes P, Shaikh O, Ahmad J. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant* 2009;9:782–93.
- 139- 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;13:844–7.
- 140- Zahmatkeshan M, Geramizadeh B, Eshraghian A, Nikeghbalian S, Bahador A, Salahi H, et al. De novo fatty liver due to vascular complications after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2011 Mar;43:615-7.
- 141- Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008 Dec;40:1461-5.
- 142- Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011 Jun;53:1883-94.
- 143- Finkenstedt A, Auer C, Glodny B, Posch U, Steitzer H, Lanzer G, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 rs738409-G in recipients of liver transplants is a risk factor for graft steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;11:1667-72.
- 144- Veldt BJ, Duarte-Rojo A, Thompson AJ, Watt KD, Heimbach JK, Tillmann HL, et al. Recipient IL28B polymorphism is an important independent predictor of posttransplant diabetes mellitus in liver transplant patients with chronic hepatitis C. *Am J Transplant*. 2012 Mar;12:737-44.
- 145- Patil DT, Yerian LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012 Oct;18:1147-53.
- 146- Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636–41.

- 147- Chen T, Jia H, Li J, Chen X, Zhou H, Tian H. New onset diabetes mellitus after liver transplantation and hepatitis C virus infection: meta-analysis of clinical studies. *Transpl Int* 2009;22:408–15.
- 148- Syed GH, Amako Y, Siddiqui A. Hepatitis C virus hijacks host lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:33–40.
- 149- Corey KE, Kane E, Munroe C, Barlow LL, Zheng H, Chung RT. Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: implications for long-term follow-up. *Hepatology* 2009;50:1030–7.
- 150- Rike AH, Mogilishetty G, Alloway RR, Succop P, Roy-Chaudhury P, Cardi M, et al. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. *Clin Transplant*. 2008 Mar-Apr;22:229-35.
- 151- Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, Nazarian SM, Nathan H, Thuluvath PJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl*. 2008 Apr;14:512-25.
- 152- Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: preventable illness or common consequence? *World J Gastroenterol*. 2012 Jul 28;18:3627-34.
- 153- Oliveira CP, Stefano JT, Alvares-da-Silva MR. Cardiovascular risk, atherosclerosis and metabolic syndrome after liver transplantation: a mini review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;7:361-4.
- 154- Shaker M, Tabbaa A, Albeldawi M, Alkhouri N. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease: new challenges and new opportunities. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20:5320-30.
- 155- SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. *Med Clin (Barc)*. 2007 Feb 10;128:184-96.
- 156- 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM,

Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. Blood Press. 2007; 16:135-232.

157- Organización Nacional de Trasplantes. Registro español de Trasplante Hepático (RETH).<http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>.

<http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202013.pdf>. (actualizado el 3 de octubre de 2015).

158- de Luis DA, Izaola O, Velicia MC, Sánchez Antolín G, García Pajares F, Terroba MC, et al. Impact of dietary intake and nutritional status on outcomes after liver transplantation. Rev Esp Enferm Dig. 2006 Jan;98:6-13.

159- Lunati ME, Grancini V, Agnelli F, Gatti S, Masserini B, Zimbalatti D, et al. Metabolic syndrome after liver transplantation: short-term prevalence and pre- and post-operative risk factors. Dig Liver Dis. 2013 Oct;45:833-9.

160- García-Pajares F, Almohalla C, Lorenzo Pelayo S, Ruiz Zorrilla R, Pinto P, Ramos C, et al. Early and extended therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. Transplant Proc. 2012 Jul-Aug; 44:1571-3.

161- <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/guias-practica-clinica/guias-clinicas.ficheros/504756>

Guía%20de%20trasplante%20hepático.pdf (actualizado el 14 de octubre de 2015)

162- Wong RJ, Ahmed A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Disparate associations among Asian populations. World J Hepatol. 2014 May 27;6:263-73.

163- Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. All contributing centers (www.eltr.org); European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol. 2012 Sep;57:675-88.

164- Banegas JR, Díez-Gañán L, Bañuelos-Marco B, González-Enríquez J, Villar-Álvarez F, Martín-Moreno JM, et al. Smoking-attributable deaths in Spain, 2006. Med Clin (Barc). 2011 Feb 12;136:97-102.

165- www.ine.es/prensa/np770.pdf. Encuesta Nacional de Salud 2011 – 2012 (actualizado el 11 de octubre de 2015).

- 166- Piatti P, Setola E, Galluccio E, Costa S, Fontana B, Stuccillo M, et al. Smoking is associated with impaired glucose regulation and a decrease in insulin sensitivity and the disposition index in first-degree relatives of type 2 diabetes subjects independently of the presence of metabolic syndrome. *Acta Diabetol.* 2014 Oct;51:793-9.
- 167- Vida Pérez L, Montero Álvarez JL, Poyato González A, Briceño Delgado J, Costán Rodero G, Fraga Rivas E, et al. Análisis de los factores de riesgo de síndrome metabólico en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2015:oct;38: 28.
- 168- Gebhardt S, 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;99:1243-9.
- 169- Aguiar Cano D, Pons J, Rodríguez-Perálvarez M, Cuadrado A, Rubín A, Serrano T, et al. Minimización de la inmunosupresión en resultados de un estudio multicéntrico nacional. *Gastroenterol Hepatol* 2015:oct;38: 25.
- 170- Tan HL, Lim KB, Iyer SG, Chang SK, Madhavan K, Kow AW. Metabolic syndrome after a liver transplantation in an Asian population. *HPB (Oxford).* 2015 Aug;17:713-22.
- 171- Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Leise MD, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transpl.* 2015 Jul;21:889-96.
- 172- Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology.* 2000 Oct;32:852-8.