



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

**PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES POST-
TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRÁN**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA**

PRESENTA:

DR. YAHVE IVAN LOPEZ MENDEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. GRACIELA ELIA CASTRO NARRO

**MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”**

México DF, Noviembre 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSTGRADO EN
GASTROENTEROLOGIA DEL**

DR. YAHVE IVAN LOPEZ MENDEZ

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director General de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Profesor titular del curso de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dra. Graciela Elia Castro Narro

Director de Tesis

Medico adscrito al departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

INDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCION	5
MARCO TEORICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
JUSTIFICACION	24
HIPOTESIS	25
OBJETIVO	26
VARIABLES	27
TIPO DE ESTUDIO	30
MATERIAL Y METODOS	33
RESULTADOS	34
DISCUSION Y ANALISIS	36
CONCLUSION	39
REFERENCIAS	40
ANEXO	45

PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES POST TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN (INCMNSZ)”

Introducción: Las alteraciones metabólicas se encuentran frecuentemente en pacientes con trasplante hepático ortotópico (THO). La prevalencia reportada de síndrome metabólico (SM) es 43-58%. El SM se relaciona con alteraciones en la resistencia a la insulina y predispone a DM y enfermedad cardiovascular.

Objetivos: Describir la prevalencia del SM en los pacientes post-trasplante hepático en el INCMNSZ a 3 años de seguimiento.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, incluyó 30 pacientes post-trasplante hepático en el INCMNSZ. Se revisaron todos los expedientes clínicos para obtener características demográficas y clínicas y se analizaron las siguientes variables; género, edad al momento del trasplante, peso corporal (kg), talla (cm), índice de masa corporal (IMC), perfil de lípidos, glucosa en ayuno, presión arterial, y tratamiento farmacológico para Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión Arterial (HAS) o dislipidemia (DLP), pre-trasplante, al año y a los 3.5 años del trasplante hepático. Para el diagnóstico de SM se utilizaron criterios de NCEP-ATP. Se analizaron frecuencias y correlaciones. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS v17.0. La significancia estadística se tomó con un valor de $p < 0.05$.

Resultados: En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), del año 2005 al 2010 se trasplantaron 30 pacientes (16 hombres, 14 mujeres), con mediana de edad de 52.8 años. Diecinueve (63%) se trasplantaron por VHC, cinco (16%) por Cirrosis Biliar Primaria, Tres (13%) con Hepatitis Autoinmune y tres pacientes (13%) por otras causas; De los pacientes diagnosticados con VHC 5 (26%) tuvieron carcinoma hepatocelular. De estos pacientes trasplantados 22 (73%) cumplieron criterios de síndrome metabólico y 13 (59%) fueron por VHC. El IMC (kg/m^2); se modificó significativamente a los 3.5 años de seguimiento $p < 0.05$ con criterio diagnóstico de sobrepeso ($27.7 \text{ kg}/\text{m}^2$). Los triglicéridos de 130.4, aumentaron al año a 153.6 y a los 3.5 años 167.3 mg/dl. Las lipoproteínas HDL pre-trasplante, un año después y a 3.5 años se encontraron por debajo de lo normal ($< 40 \text{ mg}/\text{dl}$ hombres y $< 50 \text{ mg}/\text{dl}$ mujeres). La tensión arterial sube del pre-trasplante al año de 112/70 a 126/ 80 mmHg y se mantiene a los 3.5 años. De los 22 pacientes que cumplieron criterios para SM 16 (72%) requirieron tratamiento farmacológico para SM; 10 pacientes (45.4%) para DM, nueve (40.9%) para HAS y para DLP seis (27.2%).

Conclusiones: El síndrome metabólico fue una complicación frecuente en los trasplantados hepáticos. Los trasplantados por VHC fueron los que más se asociaron a SM. Se observaron cambios en el peso corporal reflejados en el IMC y aumento de los triglicéridos a los 3.5 años pos-trasplante. Un porcentaje alto de pacientes pos-trasplantados requirieron tratamiento para HTAS, DM y DLP.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones metabólicas se encuentran frecuentemente en pacientes con trasplante hepático ortotópico (THO).

Las principales causas de mortalidad en el THO dependen del tiempo en el post-THO. Durante el primer año del trasplante, las infecciones constituyen la principal causa, posterior a este periodo, la etiología cardiovascular es la causa más importante, condicionada principalmente por el síndrome metabólico, hipertensión, diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP) y obesidad. El tercer grupo lo constituyen la enfermedad renal crónica y las neoplasias, mismas que son de origen multifactorial y están asociadas al uso de inmunosupresores.

Actualmente se reporta una prevalencia del síndrome metabólico (SM) de 43-58% en pacientes post-trasplantados. Las cifras reportadas para hipertensión arterial sistémica (HAS) son 40-85%, de diabetes mellitus (DM) 13-61%, dislipidemia (DLM) 40-66% sobretodo hipertrigliceridemia y 24-40% para obesidad.¹

Los fármacos inmunosupresores como el micofenolato de mofetil, sirolimus y everolimus han permitido estrategias para mejorar la supervivencia del injerto, sin embargo los mTOR (mammalian target of rapamycin) sirolimus y everolimus se asocian a alteraciones metabólicas. Los inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina y el tacrolimus se asocian a hipertensión, hiperglicemia y dislipidemia, el sirolimus a dislipidemia. Afortunadamente estas alteraciones en la mayoría de los casos remiten al realizar ajustes en la dosis, cambio de terapia o adición de otro fármaco para el tratamiento de estas complicaciones.

MARCO TEÓRICO

El SM está relacionado a alteraciones en la resistencia a la insulina, predisponiendo a los pacientes a desarrollar DM y enfermedad cardiovascular en población general. En pacientes trasplantados es más frecuente, por lo que predispone a complicaciones metabólicas en un número importante de ellos.

En los últimos años se ha demostrado un impacto positivo importante en la supervivencia del paciente post-trasplantado. Sin embargo, la enfermedad cardiovascular contribuye a disminución de supervivencia en esta población. En un estudio realizado por *Pruthi, et al.* En 299 pacientes con THO con un seguimiento de 3 años encontró que ocho de 38(21%) muertes fueron atribuidas a complicaciones cardiovasculares. Otro estudio mostró resultados similares, con un total de 542 pacientes 18 de 43 pacientes (42%) presentaron eventos cardiovasculares.^{2,3}

El SM es definido por NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III), como la presencia de 3 o más de los siguientes criterios diagnósticos: 1) Obesidad abdominal (circunferencia de cintura >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres), 2) Hipertrigliceridemia (>150mg/dl), 3) Concentraciones bajas de colesterol HDL (HDL <40mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres), 4) Presión arterial elevada (> 130/ 85mmHg), 5) Glucosa en ayuno (> 110 mg/dl).

En el año 2005 la Federación Internacional de Diabetes (IDF), menciona que el Índice de Masa Corporal (IMC) > 30kg/m² puede ser empleado como criterio diagnóstico para SM, asumiendo que existe obesidad central, sin necesidad de medir la circunferencia de cintura.⁴

La presencia de SM en los pacientes post-trasplantados es más alta que la prevalencia de SM en población no trasplantada. En cuanto a los pacientes trasplantados por VHC se ha encontrado una prevalencia aún mayor de SM, como lo demuestra *Pagadala M. et al* que reportó una prevalencia de SM en 50% de los pacientes trasplantados por virus de hepatitis C (VHC) a un año de seguimiento.⁵ (Tabla 1)⁶

Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular durante el primer año post-THO.

Factores de riesgo cardiovascular	prevalencia
Síndrome Metabólico*	50-60%
Hipertensión arterial sistémica	40-85%
Diabetes Mellitus	10-64%
Obesidad	24-64%
Dislipidemia	40-66%
Tabaquismo	10-40%

***3 o más de los siguientes, hipertensión, obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus**

Adaptación de Lucey MR, et al.

Laish et al. Realizó una comparación de los pacientes en el período pre-trasplante y post-trasplante. Sus resultados mostraron un aumento en la tasa de obesidad (IMC >30kg/m²), hipertrigliceridemia (>150mg/dl), colesterol HDL (<40mg/dl),

hipertensión y diabetes. La prevalencia de síndrome metabólico fue de 5.4% y 51.9% en etapa pre y post-trasplante respectivamente.⁷

Estudios realizados en pacientes con THO refieren una prevalencia de SM similar como el de *Kymerly, et al* que reportó un porcentaje de SM de 44-58% en pacientes seguidos a más de 6 meses post-trasplante, además este hallazgo se asoció a un incremento eventos cardiovasculares y cerebro vasculares.⁸

Factores de riesgo del Síndrome Metabólico en el período post-trasplante.

Dentro de los factores que pueden influir en el SM en el post-trasplante están, edad avanzada del donador >65 años, aumento en el IMC post-trasplante, DM pre-trasplante, historia de tabaquismo, régimen inmunosupresor empleado y la etiología del THO (hepatitis c, alcohol o cirrosis criptogénica).

Los factores asociados a DM de nueva aparición en el post-trasplante son: cirrosis hepática relacionada a alcohol, DM Tipo 2 pre-trasplante, género masculino, infección por VHC y uso de esteroides. El uso de esteroides durante la inmunosupresión se asocia a un alto riesgo de desarrollar DM post-trasplante, este efecto es dosis-dependiente.

Como hemos mencionado la ganancia excesiva de peso y por lo tanto la obesidad es fácil que se presenten después del THO por muchos factores entre ellos la poca actividad física y el exceso en la ingestión de alimentos ya que los pacientes tienen menos restricciones en la alimentación y rara vez presentan anorexia como en la etapa pre-trasplante. Esto está relacionado con el hecho de sentirse bien y el afán de recuperar el peso perdido. Adicionalmente algunos inmunosupresores

como los corticoesteroides pueden mejorar el apetito y estimular la ingestión de dietas dulces y altas en grasa.

En los primeros 6 meses post-THO existe un incremento del IMC y una ganancia de peso promedio de 6.1kg por arriba del peso pre-trasplante, sin embargo, en el primer año post- THO el IMC alcanza criterios diagnósticos de sobrepeso ($25.5 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$) y la incidencia de obesidad descrita va de un 15% a un 40% en el primer año después del THO.⁹

Un estudio reportó que la ganancia de peso promedio durante los primeros 6 meses después de THO fue más alta en los pacientes que tuvieron sobrepeso al inicio, después, en los que tenían peso regular y menor en los pacientes con bajo peso¹⁰. **(Tabla 2)**

PRE-TRASPLANTE HEPÁTICO		POST-TRASPLANTE HEPÁTICO	
Hipertensión arterial	15%	Hipertensión arterial	60-70%
Dislipidemia		Dislipidemia	50-70%
Hipercolesterolemia		Hipercolesterolemia	19%
Hipertrigliceridemia	Rara	Hipertrigliceridemia	59%
- HDL bajo		HDL bajo	48-52%
- Diabetes Mellitus 2	15%	Diabetes Mellitus 2	30-40%
Obesidad		Obesidad	21%

Tabla 2. Prevalencia de SM en etapa Pre y Post-Trasplante adaptación de Kymberly DS Watt.

Resistencia a la insulina y Síndrome metabólico.

La RI se define cómo la falla de la sensibilidad celular ante la presencia de insulina y se caracteriza por la glucosa plasmática elevada. La RI activa la lipólisis periférica y favorece la movilización de ácidos grasos libres del tejido adiposo, este incremento en los ácidos grasos libres favorece a la acumulación de grasa a nivel hepático y muscular.

Los factores que contribuyen a la RI son variados e incluyen tanto factores genéticos como adquiridos dentro de los primeros tenemos a las anomalías en la molécula de insulina, alteraciones en sus receptores y las proteínas señalizadoras; dentro de los factores adquiridos están la obesidad central, edad avanzada, fármacos y el propio VHC.

La RI no es el único factor que se asocia a DM pero si es importante por la morbilidad que conlleva. La RI es el principal factor determinante en la fisiopatología de hígado graso no alcohólico (HGNA), la RI independientemente de los niveles de glicemia se ha asociado a un incremento al doble de desarrollar hipertensión, tres veces más de enfermedad arterial coronaria y 8 veces más para el desarrollo de DM. Un estudio realizado por Bonora, et al con 1,326 pacientes con DM a 4.5 años de seguimiento la RI se mostró como factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular.

La DM es más frecuente en pacientes con VHC crónica que en pacientes con virus de hepatitis B (VHB), 21% contra 12%, esta relación es independiente de la presencia o no de cirrosis hepática. Un estudio transversal realizado en

Norteamérica con más de 9000 pacientes mostró que la frecuencia de DM es 3 veces más en pacientes con VHC.¹¹

La RI es frecuente en la hepatitis crónica por virus C y se asocia más a los genotipos 1 y 4 y a una carga viral elevada. Aquellos pacientes infectados con VHC presentan un riesgo de hasta 3 veces más de desarrollar RI y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Si la RI ocurre en etapas iniciales de fibrosis se ha demostrado que existe una progresión más rápida de fibrosis. Un estudio realizado por Akdogan, et al. Demostró que la RI fue la única variable significativa para el desarrollo de fibrosis avanzada en pacientes con VHC, diversos estudios han mostrado resultados similares. La presencia de esteatosis se ha comportado como un factor compensatorio en respuesta a los niveles elevados de insulina y a su vez es un factor profibrogénico.¹²

Las adipocinas en la resistencia a la insulina

Las adipocinas son poli péptidos secretados por el tejido adiposo entre las más importantes podemos mencionar a la adiponectina, leptina, resistina, proteína ligada a retinol tipo 4, visfatina, omentina, vaspina, apelina, factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) interleucina 6 (IL6) y proteína quimio reactante de monocitos. La infección crónica por VHC es asociada a cambios en los niveles séricos de algunas de estas moléculas.¹³

Niveles séricos disminuidos de adiponectina han sido encontrados en pacientes con VHC, sobre todo en aquellos con esteatosis. Los niveles disminuidos de esta molécula están asociados con mayor desarrollo de RI, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, esteatosis y síndrome metabólico.

Los niveles bajos de leptina se asocian a incremento en el peso corporal, aumento en los niveles de ácidos grasos libres, disminución en la oxidación de los mismos, disminución en la excreción de TG, incremento en la esteatosis y aumento en la RI.¹⁴

En pacientes con VHC se han encontrado niveles elevados de FNT α , mismos que contribuyen al desarrollo de RI por varios mecanismos directos como la interferencia con la vía de señalización de la insulina a través de la inducción de expresión del supresor de citocinas 3, mismo que inactiva al fosfatidilinositolkinasa, este último inhibe la translocación del receptor de glucosa GLUT4 hacia la membrana celular y de esta forma altera la entrada de glucosa a la misma, y mecanismos indirectos mediante el cual el FNT α desencadena lipólisis de ácidos grasos libres, mismos que tienen un efecto directo inhibitorio sobre la acción de insulina a nivel hepático, en consecuencia aumenta la recaptura de glucosa a nivel muscular, favoreciendo aún más la producción de glucosa a nivel hepático, algunos autores han propuesto incluso que el FNT α es el enlace entre VHC y DM.¹⁵

La resistencia a la insulina como inductor esteatosis hepática fibrosis y carcinoma hepatocelular

La esteatosis hepática asociada a la RI aumenta la progresión de la fibrosis hepática. Un meta análisis reciente que incluyó a 3068 pacientes de 10 centros en 5 países mostró que la esteatosis y DM son factores independientes de fibrogénesis en pacientes con infección por VHC genotipo 1 y 4.¹⁶ Los mecanismos a través de los cuales se promueve la fibrosis pueden ser explicados

mediante la interacción de la RI y la activación de células estelares. Los enfermos con VHC y DM tienen un alto riesgo de desarrollar CHC en estudios de cohorte realizados en Taiwan por Chen CL, et al. Con un número de 23,820 pacientes con seguimiento a 14 años la DM se asoció a CHC especialmente en los portadores de VHC.

Resistencia a interferón inducida por resistencia a la insulina y obesidad

Actualmente se desconoce la causa exacta de esta interacción, existen diversas teorías que proponen que aquellos pacientes con obesidad poseen mayor depósito de lípidos en los hepatocitos formando una barrera que impide la adecuada interacción de los fármacos, por otro lado los lípidos son fundamentales para llevar a cabo el proceso de replicación viral, resultando en una pobre respuesta a tratamiento. Otro factor que interviene en la respuesta al tratamiento está asociado a la obesidad y la biodisponibilidad de los fármacos, ya que los pacientes obesos poseen una pobre circulación linfática.¹⁷

Síndrome metabólico e inmunosupresión

La terapia inmunosupresora (TI) consiste en uno o más de los siguientes medicamentos, esteroides, inhibidores de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), mTOR (sirolimus, everolimus), mofetil de Micofenolato (MMF), en menor número de casos azatioprina. Cada uno de estos fármacos posee efectos metabólicos colaterales, la exposición prolongada a estos puede incrementar el riesgo de complicaciones metabólicas. Los esteroides generalmente son utilizados a altas dosis en la etapa inicial del THO, es bien sabido que estos promueven la resistencia a la insulina, acumulación de grasa abdominal, hipertensión y

dislipidemia, mediante la estimulación de la gluconeogénesis, así como alteraciones en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) promoviendo su incremento mediante la lipogénesis a través de la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y estimulación de 3-hidroxi 3-metil-glutaril-coenzima A deshidrogenasa.¹⁸ La hipertensión puede ser explicada mediante la retención de sodio y agua secundario a los efectos mineralocorticoides, sin embargo estos fármacos son utilizadas temporalmente por lo que su impacto en el síndrome metabólico parece ser transitorio.¹⁹

Los inhibidores de calcineurina causan hipertensión, dislipidemia y daño renal, la ciclosporina en comparación con el tacrolimus se ha asociado a mayor aumento de peso, pero este efecto puede ser reducido después del primer año de seguimiento. Los efectos diabetogénicos de estos fármacos pueden ser explicados por efecto tóxico directo sobre las células pancreáticas, resultando en disminución de la síntesis de insulina, así como en su secreción e incremento en la RI.²⁰ Diversos estudios han demostrado mayor asociación de alteraciones en la glucosa con el empleo de tacrolimus, utilizándose incluso la ciclosporina en los pacientes diabéticos antes del trasplante o bien en los diabéticos nuevos después del trasplante, sobre todo en los de difícil control. En cuando a la dislipidemia se ha asociado más al empleo de ciclosporina, esto explicado mediante la interacción con inhibición de la síntesis de ácidos biliares, reduciendo el transporte de colesterol hacia la bilis e intestino, y aumentando sus niveles séricos.²¹

La patogénesis de la hipertensión es considerada multifactorial y está relacionada a la disminución de la filtración glomerular y reabsorción de sodio en los túbulos renales, así como a la vasoconstricción sistémica.²²

Debido a los efectos metabólicos de estos fármacos inhibidores de calcineurina el empleo de dosis bajas es ideal, si el efecto colateral dominante es la dislipidemia y la hipertensión, la conversión de ciclosporina a tacrolimus puede resultar en la mejora de estas comorbilidades. La conversión de tacrolimus a ciclosporina en el contexto de descontrol glucémico puede ser benéfico. Actualmente no se cuentan con alternativas reales por lo que un buen tratamiento y seguimiento de la diabetes, dislipidemia e hipertensión son imperativos.

Con respecto a los inhibidores de mTOR sirolimus y everolimus presentan interacciones complejas con la glucosa y el metabolismo de lípidos. En algunos casos la inhibición de mTOR se ha asociado a una disminución de la proliferación de adipocitos mediante la disminución en la síntesis de triglicéridos. La inhibición crónica de mTOR ha sido asociada a RI e intolerancia a la glucosa, esto ha sido relacionado a la disminución de la depuración hepática de insulina, e incremento de la gluconeogénesis hepática, estos fármacos también promueven la dislipidemia y más aún en aquellos pacientes en combinación con ciclosporina.

El sirolimus puede incrementar los niveles séricos de triglicéridos a través de la interacción con los depósitos de adipocitos dependientes de insulina, su empleo crónico se asocia a niveles elevados de po-lipoproteína B100 y apolipoproteína C III (proteína inhibidora de lipasa).²³

En casos en que dislipidemia es grave y de difícil de control, las opciones a considerar son; reducir la dosis del inmunosupresor con o sin la adición de algún antimetabolito como el MMF, cambiar el régimen inmunosupresor y valorar el inicio de tratamiento para la misma.

El MMF puede tener efectos en los niveles de glucosa, su efecto ha sido estudiado principalmente en DM tipo 1, sugiriendo de esta manera que el factor principal es la inmunidad per se de la enfermedad más que de la homeostasis de la glucosa.

Estudios en modelos animales sugieren que este fármaco no tiene interacciones con el perfil de lípidos o los niveles de glucosa. El MMF en modelos animales ha demostrado reducir la hipertensión, indirectamente disminuyendo el grado de daño inmunológico relacionado a la hipertensión. Es por eso que este agente debe ser considerado como agente inmunosupresor adicional al régimen convencional y de esta forma disminuir la dosis de inhibidores de calcineurina o mTOR en pacientes con síndrome metabólico.²⁴ (**Tabla 3**)

Inmunosupresores	Efecto metabólico
Corticoesteroides (prednisona)	<p>hiperfagia, ↑ apetito</p> <p>adiposidad en tronco</p> <p>↑ gluconeogénesis</p> <p>↓ utilización de glucosa periférica</p> <p>↓ producción de células b de insulina</p> <p>↑ conversión de VLDL en LDL</p>
Inhibidores de calcineurina (tacrolimus, ciclosporina)	<p>↑ resistencia vascular</p> <p>↓ utilización de glucosa periférica (tacrolimus > ciclosporina)</p> <p>↓ utilización de glucosa periférica (tacrolimus > ciclosporina)</p> <p>↓ síntesis de ácidos biliares (ciclosporina > tacrolimus)</p> <p>Ocupación de unión del receptor LDL (ciclosporina > tacrolimus)</p> <p>vasoconstricción renal (ciclosporina > tacrolimus)</p> <p>↓ tasa de filtración glomerular y mejoría en la retención de sodio</p>
mTOR(sirolimus, everolimus)	<p>↓ proliferación celular de adipocitos</p> <p>↓ consumo de ácidos grasos</p> <p>↓ síntesis de triglicéridos</p> <p>↓ masa de células b</p> <p>↓ depuración de insulina hepática</p> <p>↑ gluconeogénesis hepática</p> <p>↓ actividad de lipoprotein- lipasa</p>

Tabla 3. Efectos metabólicos de los distintos inmunosupresores utilizados en el THO

Consecuencias del SM en el THO

La enfermedad cardiovascular (ECV) está presente en el 27% en la etapa pre trasplante, dependiendo del grado de afección pueden no ser candidatos a THO.

La ECV es la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes post-THO, la probabilidad de ECV a 10 años empleando el score de Framingham es significativa (11% vs. 7% en población general). Un estudio prospectivo multicéntrico mostró que las primeras tres causas de muerte no asociada a patología hepática después del trasplante fueron; neoplasias (29.5%) infección/sepsis (25.1%) y ECV (19.3%), este estudio también demostró que la DM, hipertensión y falla renal son factores de riesgo asociados a mortalidad.²⁵

En cuanto al hígado graso no alcohólico denominada como enfermedad grasa en el trasplante se ha reportado en el 60% de los trasplantados por esteatohepatitis, 5% con enfermedades colestásicas y 15% en pacientes con VHC y alcohol desarrollan esteatosis grado 2 o más a un año del THO. Un estudio retrospectivo reportó la aparición nueva de hígado grado en el 20% y de esteatohepatitis en el 10% post -THO.²⁶

Por otro lado el SM ha mostrado ser factor de riesgo para la progresión histológica y recurrencia de VHC. La RI y la DM están estrechamente relacionadas con VHC y son factores de riesgo bien establecidos para la progresión de fibrosis. La recurrencia de VHC en el injerto es también considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de DM. El VHC tiene múltiples efectos sobre el metabolismo de los lípidos uno de los más importantes es que crea un desequilibrio en el metabolismo intracelular de los lípidos incrementando la esteatosis hepática.²⁷

Manejo del SM en el THO

Actualmente no existen guías que indiquen cual debe de ser el manejo nutricional de los pacientes post- THO y SM, sin embargo las medidas iniciales son como en el resto de las enfermedades asociadas a SM enfocándose a cambios en el estilo de vida, dieta y ejercicio.

Las dietas bajas en calorías son usadas para promover la pérdida de peso en obesos (con un déficit de 500-1000kcal/día) y personas con sobrepeso (con déficit de 300-500 kcal/día) de acuerdo al gasto energético total se restringen estas calorías para alcanzar una pérdida de peso cerca de un 8% en 3 a 12 meses.

La actividad física es un pilar de las intervenciones conductuales del manejo de peso. La evidencia es que la actividad física debe de combinarse con una restricción de energía en la dieta para obtener resultados óptimos en el entorno de la pérdida de peso. Incluso el ejercicio puede mejorar el metabolismo en ausencia de pérdida de peso.

La recomendación actual de actividad física es de 30 minutos de actividad moderada a intensa 5 a 7 días por semana.

Con respecto al manejo de la DM los objetivos son los mismos que en los no trasplantados. Llegar a una hemoglobina glucosilada menor a 6.5% con o sin fármacos convencionales. Las complicaciones de la DM a largo plazo se comportan igual que en la población general por lo que los mismos cuidados deberán de ser llevados a cabo (examen anual de retina, cuidado de los pies y examen general de orina para vigilar la aparición de proteinuria.²⁸

Con respecto a la dislipidemia, se pueden indicar estatinas o fibratos, una discreta reducción en los niveles de ciclosporina durante la terapia con estatinas puede ser útil. Efectos similares han sido observados en pacientes con regímenes que incluyen tacrolimus. La hipertrigliceridemia aislada puede responder bien a los ácidos omega 3 o bien a derivados del ácido fibrico (gemfibrozil, clofibrato y fenofibrato).²⁹ Siempre el control dietético es importante (dieta mediterránea, rica en ácidos omega 3, frutas y vegetales).

Los objetivos en cuanto a la presión sanguínea es normalizarla sobre todo en aquellos pacientes con DM, insuficiencia renal crónica o bien enfermedad cardiovascular conocida. Aproximadamente el 30% de los pacientes requieren de 2 o más fármacos antihipertensivos para su control, debido que la vasoconstricción arteriolar renal está implicada en la fisiopatología de la hipertensión los fármacos bloqueadores de los canales de calcio son considerados de elección (amlodipino, felodipino). El nifedipino es un inhibidor del citocromo intestinal P450, pudiendo incrementar los niveles de inhibidores de calcineurina con su potencial incremento de toxicidad. Los fármacos de segunda línea incluyen a los beta-bloqueadores y diuréticos de asa. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina así como los bloqueadores de los receptores de angiotensina pueden incrementar los niveles de inhibidores de calcienurina e inducir hiperkalemia. El empleo de tiazidas en este tipo de pacientes es difícil debido a los trastornos electrolíticos asociados.³⁰

El manejo del SM en el post THO es integral, las medidas iniciales estén enfocadas a la prevención se deberá llevar a cabo seguimiento estrecho del peso

corporal durante la fase pre y post- THO, seguimiento cada 3- 6 meses con perfil bioquímico que incluya perfil de lípidos y glucosa sérica, las medidas de primera línea como en el resto de las enfermedades asociadas al síndrome metabólico consisten en higienico-dietéticas y estas deberán estar asociadas a tratamiento farmacológico dirigido de acuerdo a las alteraciones metabólicas que se presenten, y no olvidar las potenciales interacciones farmacológicas con el régimen inmunosupresor, ya que esto puede desencadenar efectos tóxicos de la IMS o bien el desarrollo de rechazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome metabólico actualmente es una de las patologías más importantes en la población de pacientes con THO, llevando a un incremento en la morbi-mortalidad por esto el identificar oportunamente el SM es de importante. Es imprescindible reconocer de manera oportuna y eficaz la presencia de factores de riesgo cardiovascular en esta población de pacientes, así mismo llevar a cabo un seguimiento estrecho e inicio temprano de maniobras terapéuticas como lo es la terapia dirigida a la complicación o bien el ajuste de la inmunosupresión, logrando de esta manera tener un impacto positivo en la morbi-mortalidad de estos pacientes. El presente trabajo, además de realizar una revisión de la literatura mundial acerca de la epidemiología del síndrome metabólico en pacientes post-trasplantados, tiene como propósito determinar de la prevalencia de síndrome metabólico y los componentes del mismo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

JUSTIFICACION

La etiología cardiovascular es la segunda causa principal de morbi-mortalidad en el paciente post-trasplantado, condicionada principalmente por el síndrome metabólico, el cual se ha llegado a reportar en cifras de hasta el 60% a un año del trasplante. El SM está condicionado principalmente por hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia y obesidad.

Es imperativo destacar la importancia de realizar estrategias como grupo multidisciplinario designadas a la prevención y manejo del SM para así lograr una disminución significativa de la incidencia de estas complicaciones, lo cual tiene impacto directo en la supervivencia del paciente postrasplantado.

HIPOTESIS

La prevalencia de SM post-THO existe en un alto porcentaje de esta población

OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la prevalencia del síndrome metabólico en una población de pacientes trasplantados de hígado a 1 año y 3.5 años de seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

OBJETIVO ESPECIFICO

Caracterizar los diversos componentes del síndrome metabólico, diabetes mellitus, obesidad, hipertensión, dislipidemia que se presentan en los diferentes pacientes post-trasplantados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

VARIABLES

Variables Dependientes:

INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Valor obtenido del cociente de la división peso/ talla²

Definición Operacional: Tomando como criterio para síndrome metabólico un IMC >30 kg/m²

Unidad de Medición: Cuantitativa

PRESION ARTERIAL SISTEMICA

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de la presión arterial sistémica con esfigomanómetro

Definición Operacional: Presencia de presión arterial sistémica tomando como criterio para SM TA > 130/85mmHg

Unidad de Medición: Cuantitativa

NIVELES SERICOS DE TRIGLICERIDOS

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de niveles de triglicéridos en sangre

Definición Operacional: presencia de niveles de triglicéridos >150mg/dL

Unidad de medición: Cuantitativa

NIVELES SERICOS DE LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de niveles de lipoproteínas de alta densidad en sangre

Definición Operacional: presencia de niveles de lipoproteínas de alta densidad <50 mg/dL en mujeres y <40 mg/dL en hombres

Unidad de medición: Cuantitativa

NIVELES SERICOS DE GLUCOSA

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de niveles de glucosa en sangre

Definición Operacional: presencia de niveles de glucosa >110mg/dL

Unidad de medición: Cuantitativa

Variables Independientes:

EDAD

Tipo de variable: cuantitativa.

Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del ingreso en el expediente.

Unidades de medición: años cumplidos.

GÉNERO

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Definición conceptual: características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.

Unidades de medición: hombre, mujer.

CAUSA DE TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO:

Tipo de variable: Cualitativa

Definición conceptual: Presencia de patología crónica causante de cirrosis hepática, definido por anormalidades del hígado estructurales o funcionales, con disminución de la capacidad de síntesis, manifestado por anormalidades patológicas o marcadores de daño hepático, incluyendo anormalidades en la composición de la sangre o anormalidades en los estudios por imagen.

Definición operacional: Presencia de cualquiera de las siguientes patologías como etiología de cirrosis hepática y hayan sido trasplantados, virus de hepatitis C, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, etiología criptogénica, carcinoma hepatocelular.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte retrospectivo, observacional y descriptivo.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes post- THO en un periodo comprendido entre el primero de enero 2005 y 31 diciembre 2010 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

INCLUSION:

1. Pacientes post- trasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2010.
2. Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad y menores de 70 años.
3. Pacientes que tengan en su expediente los datos antropométricos y bioquímicos completos.

EXCLUSION

1. Pacientes post- trasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán no realizados acorde al periodo de tiempo establecido.
2. Hombres y mujeres menores de 18 años de edad y mayores de 70 años.
3. Pacientes que no tengan en su expediente los datos antropométricos y bioquímicos completos.

MATERIAL Y METODOS

Las actividades arriba mencionadas se distribuyeron en el tiempo de la siguiente manera:

Actividad/semana	Abril Sema na 1-2	Abril Sema na 3-4	Mayo Sema na 1-2	Mayo Sema na 3-4	Junio Sema na 1-2	Junio Sema na 3-4	Julio Sema na 1-2	Julio Sema na 3-4
Realización del Marco Teórico	X	X						
Aprobación del Protocolo de Tesis			X	X				
Recopilación de la información de los expedientes					X			
Elaboración de Base de Datos						X		
Resultados y Análisis Estadístico							X	
Presentación del Trabajo Final								X

RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), del año 2005 al 2010 se estudiaron 30 pacientes trasplantados (16 hombres, 14 mujeres), con una mediana de edad de 52.8 años. Diecinueve (63%) se trasplantaron por VHC, cinco (16%) por Cirrosis Biliar Primaria (CBP), Tres (13%) con Hepatitis Autoinmune (HAI) y tres pacientes (13%) por otras causas; De los pacientes diagnosticados con VHC 5 (26%) tuvieron carcinoma hepatocelular (CHC).

De estos pacientes trasplantados 22 (73%) cumplieron criterios de síndrome metabólico y 13 (59%) fueron por VHC. Esta prevalencia es semejante a lo reportado por Laryea, et al quién encontró una prevalencia del 50% de SM a un año de seguimiento en los trasplantados por VHC.

En la misma población de pacientes trasplantados de nuestro instituto al analizar los criterios de evaluación del SM lo primero que se evaluó fue el IMC (kg/m^2) de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud; se encontró que en etapa pre-trasplante un IMC con media de $24.2 \text{ kg}/\text{m}^2$ ($18.5\text{-}24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$) no modificó significativamente un año después, sin embargo, modificó significativamente a los 3.5 años de seguimiento, alcanzando criterio diagnóstico de sobrepeso ($26.3 \text{ kg}/\text{m}^2$) en el 66%.

Con respecto a los cambios en el estado metabólico del paciente trasplantado se observa que en la fase pre trasplante se alcanzan cifras promedio de triglicéridos (TG) de $130.4 \text{ mg}/\text{dl}$, los cuales incrementan con el paso del tiempo la etiología se puede considerar multifactorial, probablemente algunos de los factores asociados

es la inmunosupresión y factores ambientales (dieta, ejercicio, reincorporación a sus actividades, entre otras), encontrando al año de seguimiento cifras de 153.6mg/dl y a los 3.5 años 167.3 mg/dl.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL), en cualquier momento del trasplante (pre-trasplante, un año después y a 3.5 años) las cifras se encuentran por debajo de lo normal tanto en hombres como en mujeres (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres).

La presión arterial sube del pre-trasplante al año de trasplante de 112/70 mmHg a 122/ 76 mmHg y se mantiene a los 3.5 años de seguimiento.

De los 22 pacientes que cumplieron criterios para SM 21 (95%) requirieron tratamiento farmacológico a los 3 años y medio de seguimiento 8 pacientes (36.3%) reciben tratamiento para DM, siete (31.8%) para HAS y para DLP seis (27.2%). Estos 7 pacientes recibían tratamiento previo al trasplante.

Los niveles séricos de glucosa no se modificaron significativamente a lo largo del seguimiento de nuestros pacientes post-trasplantados.

DISCUSION Y ANALISIS

Este estudio reveló una tasa de 73% de síndrome metabólico en pacientes post trasplante hepático, que es más de dos veces la prevalencia ajustada a la edad estimada reportado en el estudio realizado por Aguilar Salinas *et al* (26,6%) en población mexicana con los criterios ATP III . Las tasas de hipertensión (31.8%), diabetes (36.3%) después del trasplante en nuestra cohorte son comparables a los reportados en estudios previos, sin embargo el porcentaje reportado de obesidad en nuestra cohorte (66.6%) es mayor a lo reportado en otros estudios (27,5%).

Por otra parte, la baja prevalencia de síndrome metabólico pre-trasplante se podría explicar por la hemodinámica y cambios metabólicos asociados a la hepatopatía crónica, lo que lleva a un estado hiperdinámico con resistencias vasculares periféricas disminuidas (vasodilatación periférica), y disminución en la producción de colesterol.

Nuestra cohorte es puramente descriptiva en cuanto a la prevalencia del síndrome metabólico, sin embargo, existen algunos factores que no fueron evaluados, ya que no era parte del objetivo de nuestro estudio, pero que sin embargo se han visto implicados en el desarrollo del síndrome metabólico, uno de los puntos a comentar es la etiología del trasplante hepático, se ha descrito que aquellos pacientes trasplantados por cirrosis hepática criptogénica, hasta un 20 % de estos es debido a esteatosis/ esteatohepatitis, y es bien conocido que la recurrencia de síndrome metabólico en esta población es mayor, por otra parte, en nuestra población la mayoría de nuestros pacientes que presentaron SM la etiología de base fue VHC y este se ha relacionado a la presencia de resistencia a la insulina,

sin embargo en nuestro estudio no se llevo a cabo ningún índice para determinar la resistencia a la insulina. Por otro lado en un estudio realizado por Hanouneh et al con 29 pacientes demostró que existen mayores tasas de progresión de la fibrosis y el síndrome metabólico en los receptores de hígado con infección recurrente por VHC.

En otro estudio, la infección por VHC ha demostrado ser un predictor independiente de novo post-trasplante diabetes. Otro de los factores que no se analizo en esta cohorte pero que varios estudios han demostrado asociación con el síndrome metabólico es el empleo de inmunosupresores.

Aunque este estudio presenta las limitaciones de cualquier estudio retrospectivo, claramente apunta a la importancia clínica del síndrome metabólico post-trasplante hepático, el cual podría impactar directamente en el aumento de eventos vasculares mayores.

La prevalencia de síndrome metabólico es significativamente mayor en los pacientes post-trasplante hepático. El estudio es retrospectivo por lo tanto limita la determinación de eventos vasculares, sin embargo sabemos que existe una fuerte asociación entre estos eventos y SM, actualmente no existen protocolos bien definidos que nos indique como debe de ser el seguimiento de estos pacientes con la finalidad de detectar de manera temprana el SM, así como tampoco existen guías clínicas que nos indique como debe de ser el manejo optimo con estos pacientes y los fármacos que deberán ser empleados ya que pueden tener interacciones con los inmunosupresores empleados en el trasplante.

Faltan mas estudios prospectivos que evalúen el impacto real del síndrome metabólico en el post- THO y que determinen una serie de medidas sistematizadas para el seguimiento optimo de esta población de pacientes.

CONCLUSIONES

El síndrome metabólico es más prevalente en los trasplantados hepáticos que en la población general. Los trasplantados por VHC fueron los que más se asociaron a SM. Se observaron cambios en el peso corporal reflejados en el IMC y aumento de los triglicéridos a los 3.5 años pos-trasplante. Un porcentaje alto de pacientes pos-trasplantados requirieron tratamiento para HAS, DM y DLP.

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Richards J, Gunson B, Johnson J, et al. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int* 2005;18:461-466
- ² Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, et al. Analysis of causes of death in livertransplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl*2001;7:811-815.
- ³ Vogt DP, Henderson JM, Carey WD, et al. The longterm survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. *Surgery* 2002;132:775-780
- ⁴ Watt, K. Metabolic Syndrome: Is Immunosuppression to Blame? *Liver transplantation* 2011;17: S38-S42
- ⁵ Pagadala, M, Dasarathy S, Eghtesad, B. et al. Posttransplant Metabolic Syndrome: An Epidemic Waiting to Happen. *Liver Transplantation* 2009; 15:1662-1670
- ⁶ Lucey MR, Terrault N, Ojo L. et al. Long Term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice Guideline by the AASLD and AST. *Liver Transplantation* 2013; 19:3-26
- ⁷ Laish,I, Braun, M, Mor,E. Metabolic Syndrome in Liver Transplant Recipients: Prevalence, Risk Factors, and Association With Cardiovascular Events. *Liver transplantation* 2011;17:15-224
- ⁸ Kymberly DS Watt. Charlton M. "Metabolic síndrome and liver transplantation: a review and guide to management". *Journal of Hepatology* 2010;53: 199-206

⁹ Anastácio LR, Garcia L, de Sena Ribeira, H. et al. Body Composition and Overweight of Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2011;92: 947–951

¹⁰ Wawrzynowicz-Syczewska, M, et al. Risk factors and dynamics of weight gain in patients after liver transplantation. *Ann Transplant*, 2009; 14(3): 45-50

¹¹ Romero-Gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7075-7080

¹² Akdogan M, Kuran SÖ, Kayhan B, editors. Is there a relationship between insulin resistance and fibrosis in patients with chronic viral hepatitis? Proceedings of the 17th Gastroenterology Conference; 2009 Sep 2-8; Antalya, TR. Ankara: Nobel, 2009: 34

¹³ Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14: 741-751

¹⁴ Cua IH, Hui JM, Bandara P, Kench JG, Farrell GC, McCaughan GW, George J. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. *Hepatology* 2007; 46: 66-73

¹⁵ Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 447-455

¹⁶ Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, Adinolfi LE, Asselah T, Jonsson JR, Smedile A, Terrault N, Paziienza V, Giordani MT, Giostra E, Sonzogni A, Ruggiero G, Marcellin P, Powell EE, George J, Negro F.

Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006; 130: 1636-1642

¹⁷ Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M, Bartenschlager R, Wakita T, Hijikata M, Shimotohno K. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 1089-1097

¹⁸Weiler N, Thrun I, Hoppe-Lotichius M, Zimmermann T, Kraemer I, Otto G. Early steroid-free immunosuppression with FK506 after liver transplantation: long-term results of a prospectively randomized double-blinded trial. *Transplantation* 2010;90:1562-1566

¹⁹ Goodwin JE, Zhang J, Geller DS. A critical role for vascular smooth muscle in acute glucocorticoid-induced hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1291-1299

²⁰ Øzbay LA, Smidt K, Mortensen DM, Carstens J, Jørgensen KA, Rungby J. Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E beta-cells. *Br J Pharmacol* 2011;162:136-146

²¹ Muñoz SJ. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transpl Surg* 1995;1(suppl 1):29-38

²² Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ, Wilson DJ, Schwartz L, Wiesner RH, et al. Renal sodium handling with cyclosporin A and FK506 after orthotopic liver transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1910-1917

²³ Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, et al. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res* 2002;43:1170-1180

²⁴ Boesen EI, Williams DL, Pollock JS, Pollock DM. Immunosuppression with mycophenolate mofetil attenuates the development of hypertension and albuminuria in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:1016-1022

²⁵ Johnston S, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:901–906

²⁶ 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;7:608–614

²⁷ Hanouneh IA, Feldstein AE, McCullough AJ, Miller C, Aucejo F, Yerian L, et al. The significance of metabolic syndrome in the setting of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1287–1293

²⁸ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:S13–S61

²⁹ Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L, Bass M, Weber F Jr, Aranda-Michel J, et al. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2008;22:113-119

³⁰ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC7 report. JAMA
2003;289:2560-2572

ANEXO

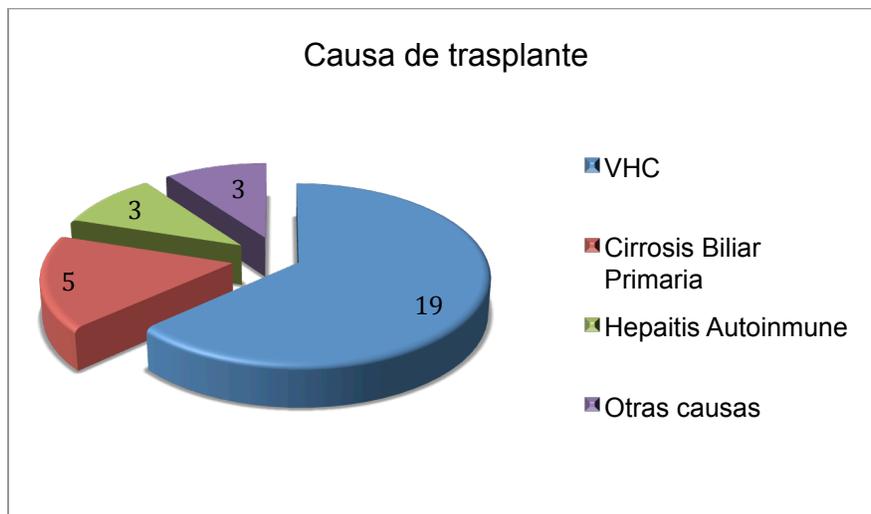
Gráfica 1

Distribución de género en pacientes post-trasplantados



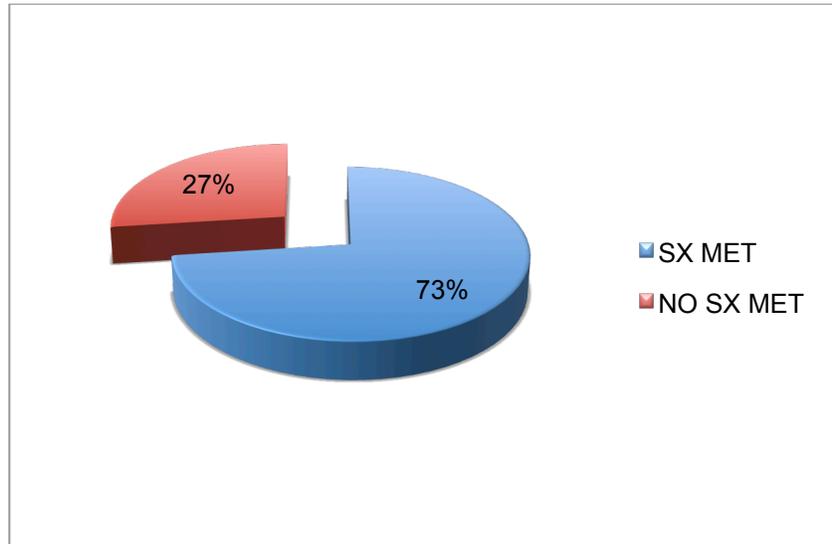
Gráfica 2

Etiología del trasplante hepático



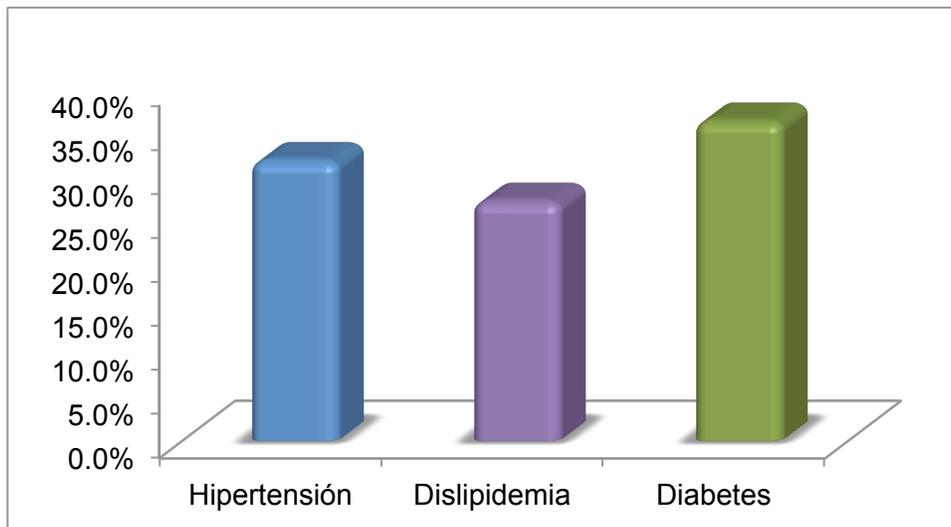
Gráfica 3

Prevalencia de síndrome metabólico a 3.5 años de seguimiento



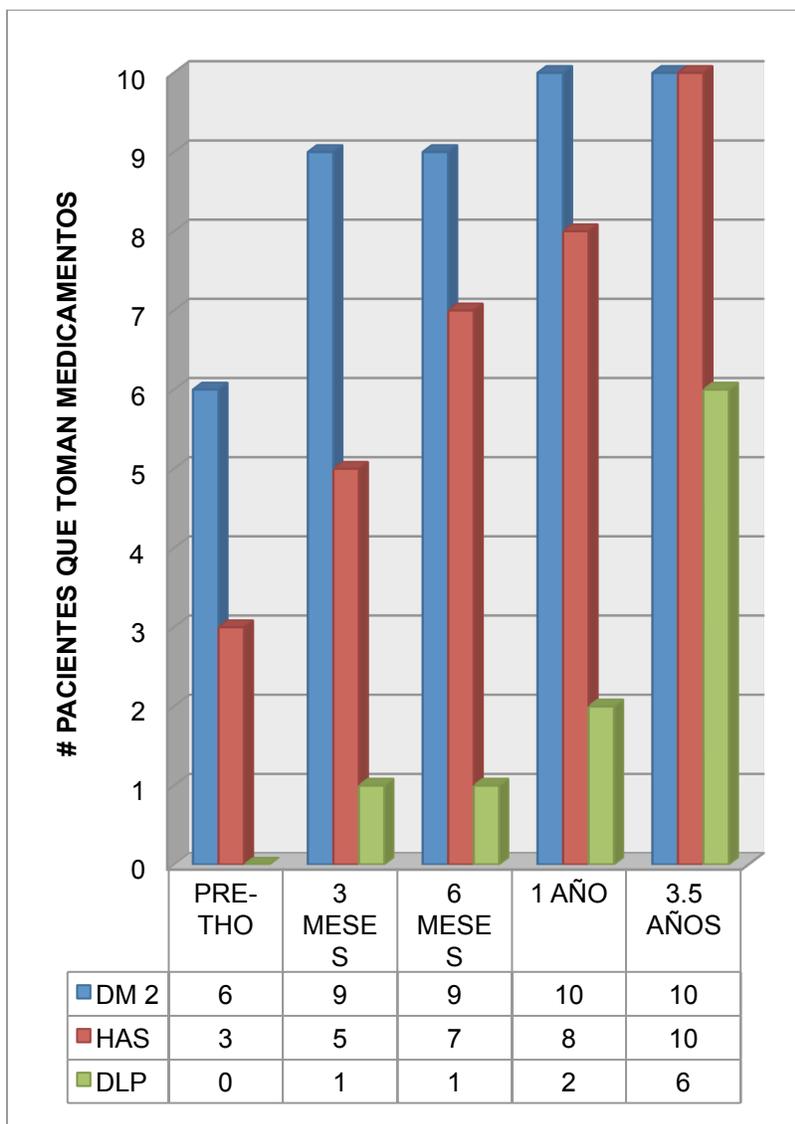
Grafica 4

Pacientes post-trasplantados recibiendo tratamiento farmacológico



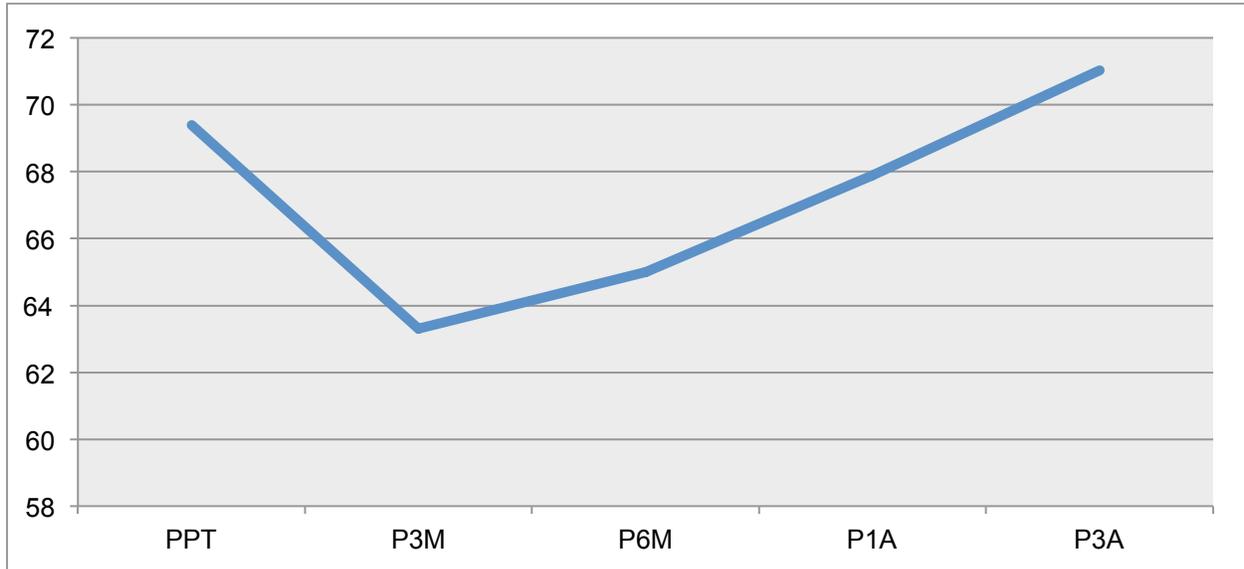
Gráfica 5

Pacientes post-trasplantados con tratamiento farmacológico con seguimiento a 3.5 años



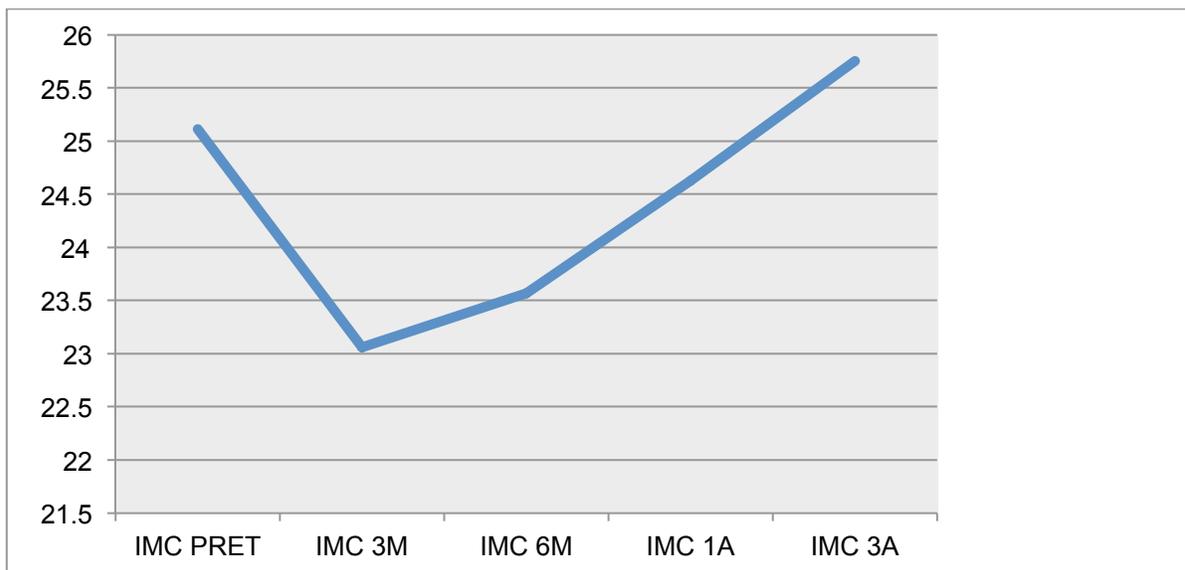
Gráfica 6

Comportamiento del peso corporal en el post-trasplante

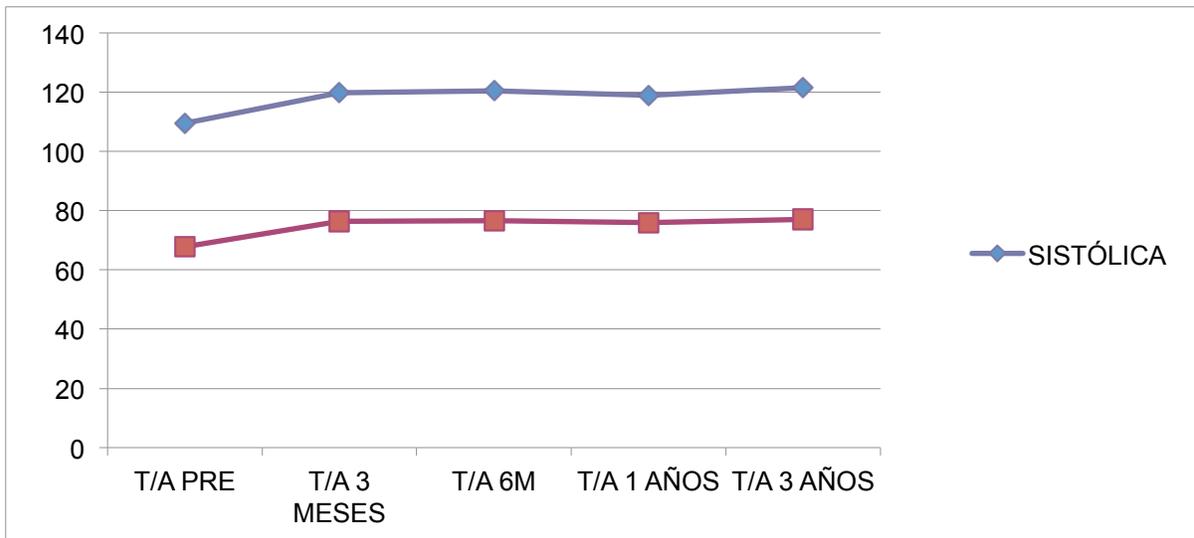


Gráfica 7

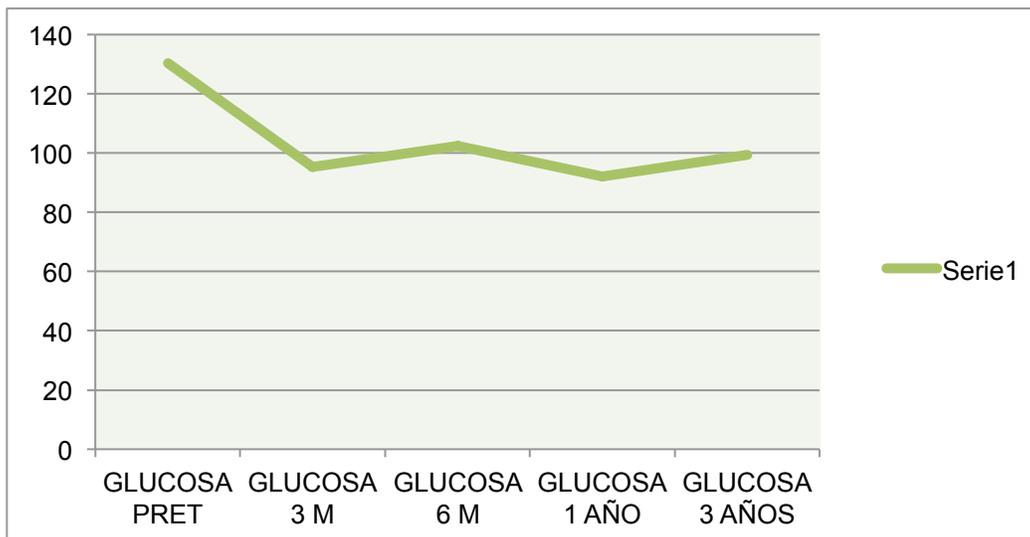
Comportamiento del índice de masa corporal en el post-trasplante



Gráfica 8
Comportamiento de las cifras de presión arterial en el post-trasplante

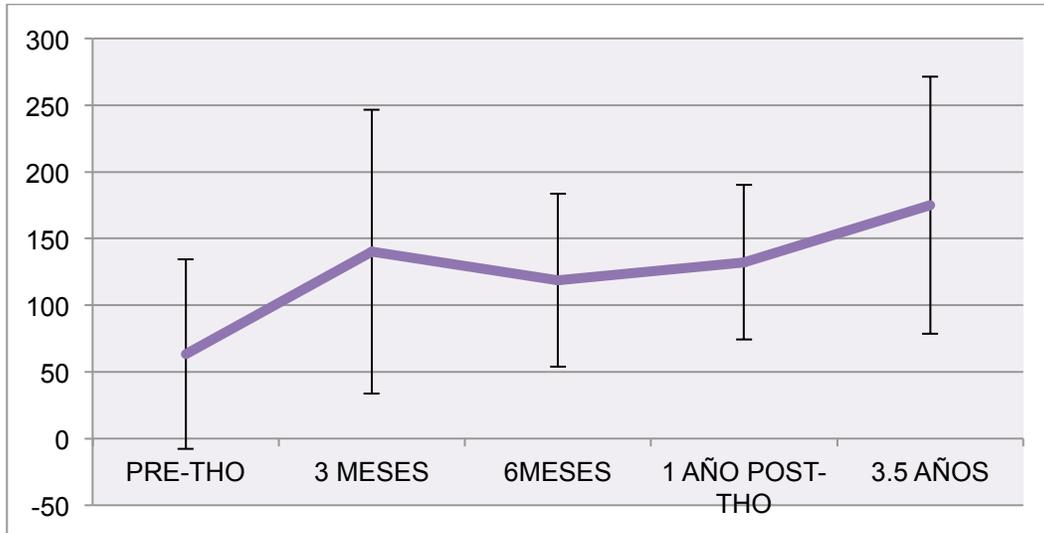


Gráfica 9
Comportamiento de las cifras de glucosa en el post-trasplante



Gráfica 10

Comportamiento de las cifras de triglicéridos en el post-trasplante



Gráfica 11

Comportamiento de las cifras de colesterol HDL en el post-trasplante

