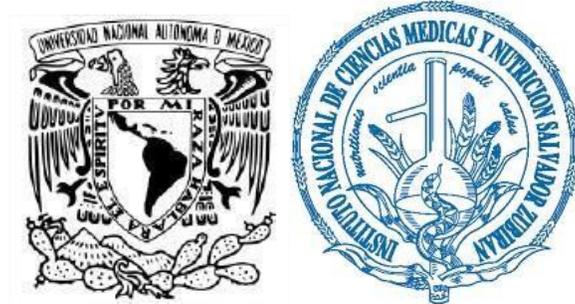


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**



**“INCIDENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES
POSTRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO DEL INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN”**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

ALFONSO MORENO ALCANTAR

TUTOR DE TESIS

**DR. ALFONSO GULIAS HERRERO
INCMNSZ**

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

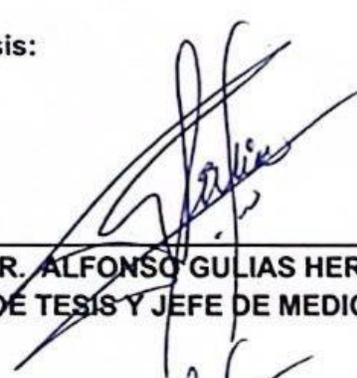
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

**“INCIDENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES
POSTRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO DEL INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN”**

Aprobación de la Tesis:



**DR. ALFONSO GULLIAS HERRERO
TUTOR DE TESIS Y JEFE DE MEDICINA INTERNA**



**DR. ALFONSO GULLIAS HERRERO
COMITÉ REVISOR**



**DR. JOSÉ ALBERTO AVILA FUNES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

ÍNDICE

Parte	Página
Portada	1
Índice	3
Abreviaturas, siglas y acrónimos	4
Índice de tablas	5
Índice de figuras	6
Resumen	7
Marco Teórico	9
Planteamiento del problema	19
Justificación	20
Pregunta de investigación	22
Hipótesis	23
Objetivos	24
Metodología	25
Resultados	33
Discusión	43
Conclusiones	46
Referencias	47
Anexos	53

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
ATP III	Panel de Tratamiento de Adultos III
IMC	Índice de Masa Corporal
LDL	Lipoproteína de Baja Densidad
HDL	Lipoproteína de Alta Densidad
SM	Síndrome Metabólico
TH	Trasplante Hepático
IDF	Federación Internacional de Diabetes
NCEP	Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol
NHLBI/AHA	Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre/Asociación Americana del Corazón

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página</i>
Tabla 1	Indicaciones de TH ortotópico	10
Tabla 2	Efectos secundarios asociados al uso de inmunosupresores en pacientes con TH	13-14
Tabla 3	Características demográficas de los pacientes trasplantados	33
Tabla 4	Causa del trasplante hepático ortotópico en los pacientes	34-35
Tabla 5	Esquema inmunosupresor empleado en los pacientes trasplantados	36
Tabla 6	Incremento de pacientes con síndrome metabólico en periodos postrasplante	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Descripción	Página
Figura 1	Total de fármacos empleados para inmunosupresión de los pacientes trasplantados	37
Figura 2	Cambios en el IMC de los pacientes a lo largo del trasplante	38
Figura 3	Cambios en la incidencia de síndrome metabólico en el periodo postrasplante.	39
Figura 4	Sobrevida de los pacientes a 5 años postrasplante	41
Figura 5	Decesos de pacientes con síndrome metabólico en periodos postrasplante	42

RESUMEN

“Incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”

Antecedentes. El síndrome metabólico es un grupo de anomalías metabólicas que aumentan significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 y otras complicaciones de salud. Si bien su prevalencia en población general es elevada, su aparición en poblaciones específicas de pacientes como los receptores de trasplante hepático ortotópico, es de particular interés ya que se ha reportado que su incidencia en estos pacientes podría ser elevada.

Objetivo. Estimar la incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Metodología. Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo a partir de expedientes electrónicos de pacientes que fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo enero de 2013 a diciembre de 2019. Se obtuvo la siguiente información de interés de los expedientes: edad, sexo, causa del trasplante hepático, tipo de inmunosupresión, IMC pretrasplante, síndrome metabólico pretrasplante, postrasplante inmediato, y a los 3, 6 y 12 meses, así como a los 2, 3, 4 y 5 años postrasplante. Con esta información se realizó un análisis estadístico descriptivo y la incidencia se estimó como el resultado de la división del número de casos nuevos de síndrome metabólico en cada periodo evaluado entre el total de pacientes incluidos multiplicado por 100.

Resultados. Se incluyeron un total de 323 pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico de edad media 49.2 ± 12.7 años (47.4% masculinos y 52.6% femeninos).

El 9.6% no recibieron inmunosupresor, el 39% tacrolimus, el 21.1% tacrolimus + prednisona, el 11.8% tacrolimus + micofenolato y el 9.9% tacrolimus + micofenolato + prednisona (9.9%). Al 42.7% se les prescribió un fármaco, al 37.8% dos fármacos y al 9.9% tres fármacos. Previo al trasplante, la prevalencia de síndrome metabólico fue 2.5%, al año postrasplante fue de 25.1%, a los 2 años de 31.3%, a los 3 años postrasplante fue de 28.2%, a los 4 años fue de 26.6% y a los 5 años fue de 22.6%. La sobrevida de los pacientes a los 5 años postrasplante fue de 85.4%.

Conclusión. La incidencia de síndrome metabólico en pacientes del INCMNSZ postrasplante hepático ortotópico es inferior a la reportada en la literatura y osciló entre 20 y 30%.

Palabras clave. Incidencia, síndrome metabólico, pretrasplante, postrasplante, hígado, ortotópico.

1. MARCO TEÓRICO

Definición e indicación de trasplante hepático ortotópico

Definición y tipos de trasplante hepático

El trasplante hepático (TH) es un procedimiento quirúrgico en el cual se reemplaza un hígado enfermo o disfuncional por uno sano de un donante. Es utilizado como tratamiento para diversas enfermedades hepáticas graves, como la cirrosis, la hepatitis crónica, el carcinoma hepatocelular y algunas enfermedades metabólicas. (1-3)

El trasplante ortotópico de hígado entero es la modalidad más común de TH. En este procedimiento, se realiza la extracción del hígado enfermo del receptor y se reemplaza por completo con el hígado sano proveniente de un donante fallecido. El nuevo hígado donante se implanta en la misma ubicación anatómica donde se encontraba el hígado enfermo del receptor. Mientras que el TH ortotópico parcial implica la extracción del hígado enfermo y la colocación de un fragmento del hígado del donante en su lugar. Este fragmento puede ser el lóbulo derecho o el lóbulo izquierdo del hígado del donante. Este tipo de trasplante se realiza mediante la técnica de "split" o en casos de trasplante con donante vivo. Después de la cirugía, el fragmento de hígado trasplantado comienza a regenerarse y recuperar su tamaño y funciones completas en aproximadamente dos meses. En el caso del trasplante de donante vivo, una ventaja significativa es que no se necesita esperar la disponibilidad de un donante fallecido compatible. Sin embargo, es importante considerar que este tipo de trasplante puede presentar inconvenientes y complicaciones en los donantes vivos, los cuales deben ser evaluados cuidadosamente. (4-7)

Indicaciones de TH ortotópico

El TH está indicado en la enfermedad hepática terminal aguda y crónica donde la terapia médica ha fallado. Los pacientes que presentan descompensación hepática,

como encefalopatía hepática, hemorragia por várices o ascitis, deben recibir tratamiento médico y se debe iniciar una evaluación integral de trasplante de hígado en los posibles candidatos a trasplante de hígado. (8)

A continuación, en la tabla 1 se mencionan las indicaciones para TH ortotópico:

Tabla 1. Indicaciones de TH ortotópico (8–12)

- Fracaso del injerto.
- Hepatitis C crónica.
- Hepatitis B.
- Hepatitis autoinmune.
- Cirrosis biliar primaria.
- Colangitis esclerosante primaria.
- Enfermedad hepática relacionada con el alcohol.
- Insuficiencia hepática aguda.
- Los pacientes con carcinoma hepatocelular con criterios de Milán.
- Colangiocarcinoma en etapa temprana con lesiones perihiliares no resecables (<3 cm de diámetro) o enfermedad hepática parenquimatosa subyacente.
- Esteatohepatitis no alcohólica.
- Insuficiencia hepática aguda debido a la enfermedad de Wilson o en casos de cirrosis descompensada que fallaron todas las terapias médicas.
- Complicaciones relacionadas con la cirrosis: síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar.
- Enfermedades metabólicas del hígado: fibrosis quística y enfermedades por almacenamiento de glucógeno.

Epidemiología de trasplante hepático ortotópico

Durante el año 2016, se realizaron 53,345 trasplantes de órganos sólidos en las Américas, casi el 40% del total mundial. El hígado fue el segundo órgano

sólido más frecuentemente trasplantado después del riñón, con 11,000 casos de entre 33,378. (13)

En México, el TH es un procedimiento altamente efectivo con una tasa de supervivencia al año del 85% y del 75% a los cinco años en varios centros de trasplante. Sin embargo, la disponibilidad de órganos para el trasplante es un factor crítico para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes, ya que un alto porcentaje fallece antes de ingresar a la lista de espera o mientras están en ella. En el año 2015, había 357 pacientes en lista de espera, de los cuales se realizaron 151 trasplantes. Esto significa que el resto de los pacientes tendría que esperar aproximadamente 2.3 años para recibir un trasplante, sin tener en cuenta la cantidad real de pacientes que requieren este procedimiento. Es importante mencionar que, de los 72 hospitales autorizados para realizar trasplantes en el país, solo el 2% llevó a cabo 10 o más trasplantes, mientras que el 63% permaneció inactivo en términos de realización de trasplantes hepáticos. (14,15)

Cambios metabólicos en el paciente trasplantado de hígado

Después de un TH, el paciente experimenta una serie de cambios metabólicos debido a la recuperación de la función hepática y la influencia de la medicación inmunosupresora. Estos cambios pueden afectar varios aspectos del metabolismo, incluyendo el metabolismo de los lípidos, los carbohidratos y las proteínas. Después del TH, se observa una mejora en el perfil lipídico del paciente. Los niveles de colesterol total y LDL (lipoproteína de baja densidad) tienden a disminuir, mientras que los niveles de HDL (lipoproteína de alta densidad) aumentan. Esto se debe a la restauración de la función hepática normal y a la reducción de la resistencia a la insulina, que puede ocurrir en pacientes con enfermedad hepática crónica. (16–19)

En cuanto al metabolismo de los carbohidratos, la resistencia a la insulina es común en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Después del trasplante de hígado, la función hepática restaurada y la reducción de la inflamación hepática

pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y el control de la glucosa en sangre. Sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar diabetes después del trasplante debido al uso de medicamentos inmunosupresores, como los corticosteroides. (20–22)

Los pacientes trasplantados pueden experimentar una mayor síntesis de proteínas debido a la restauración de la función hepática y una mejor absorción de nutrientes. Sin embargo, algunos pacientes pueden seguir presentando una disminución en la síntesis de albúmina y otras proteínas debido a la enfermedad hepática subyacente o al uso de medicamentos inmunosupresores. (18,23,24)

Es importante destacar que los cambios metabólicos pueden variar de un paciente a otro y dependen de diversos factores, como la gravedad de la enfermedad hepática previa, el tipo de medicación inmunosupresora utilizada y la presencia de otras enfermedades concurrentes.

Impacto de inmunosupresores sobre el estado metabólico en pacientes trasplantados de hígado

Inmunosupresores empleados en trasplantados de hígado

Los inmunosupresores son medicamentos utilizados en pacientes trasplantados de hígado para prevenir el rechazo del órgano trasplantado. Estos fármacos suprimen la respuesta del sistema inmunológico, evitando que reconozca el hígado trasplantado como un cuerpo extraño y lo ataque. Entre los inmunosupresores comúnmente empleados en el trasplante de hígado se encuentran la ciclosporina, el tacrolimus, el micofenolato de mofetilo y los corticosteroides. La ciclosporina es uno de los inmunosupresores más utilizados en el TH, actúa inhibiendo la respuesta inmunológica al bloquear la producción de ciertas células y moléculas responsables del rechazo del órgano trasplantado. Mientras que el tacrolimus funciona de manera similar a la ciclosporina, inhibiendo la respuesta inmune para evitar el rechazo del hígado trasplantado. Por su parte, el micofenolato de mofetilo es un inmunosupresor

que actúa bloqueando la síntesis de ADN en las células inmunológicas, se utiliza en combinación con otros medicamentos inmunosupresores para prevenir el rechazo. Finalmente, los corticosteroides, como la prednisona, se utilizan comúnmente en el período inicial después del trasplante de hígado, éstos ayudan a reducir la respuesta inflamatoria y suprimen el sistema inmunológico para evitar el rechazo. Con el tiempo, se intenta reducir la dosis de corticosteroides para minimizar sus efectos secundarios. (25–27)

Anormalidades metabólicas inducidas por inmunosupresores empleados en trasplantados de hígado y su mecanismo

Las anomalías metabólicas son efectos secundarios comunes asociados al uso de inmunosupresores en pacientes trasplantados de hígado. Estos medicamentos pueden interferir con el metabolismo normal del cuerpo, lo que puede resultar en alteraciones en los lípidos, los carbohidratos y las proteínas (Tabla 2).

Tabla 2. Efectos secundarios asociados al uso de inmunosupresores en pacientes con TH. (25,26,28–30)

Anomalía metabólica	Mecanismo
Dislipidemia	Los inmunosupresores como la ciclosporina y el tacrolimus pueden aumentar los niveles de lípidos en sangre, especialmente el colesterol total y los triglicéridos. Estos medicamentos pueden interferir con el metabolismo normal de los lípidos al afectar la síntesis y el transporte de las lipoproteínas, así como la actividad de las enzimas involucradas en su metabolismo.
Diabetes mellitus	El desarrollo de diabetes mellitus es una complicación frecuente en pacientes trasplantados que reciben inmunosupresores, especialmente corticosteroides, ciclosporina y tacrolimus. Estos fármacos pueden interferir con la función de las células beta del páncreas

	y la sensibilidad a la insulina, lo que conduce a niveles elevados de glucosa en sangre y al desarrollo de diabetes.
Alteraciones en el metabolismo de las proteínas	Algunos inmunosupresores, como la ciclosporina, pueden inhibir la síntesis de albúmina y otras proteínas hepáticas. Esto puede llevar a una disminución en los niveles de proteínas en sangre y afectar la capacidad del hígado para realizar funciones metabólicas y de transporte de proteínas.
Cambios en el metabolismo óseo	Los inmunosupresores pueden contribuir al desarrollo de la osteoporosis y la pérdida de masa ósea en pacientes trasplantados de hígado. Se cree que estos medicamentos afectan la formación ósea al inhibir la diferenciación y función de las células osteoblásticas, así como al aumentar la reabsorción ósea a través de diversos mecanismos.

Es importante destacar que los efectos metabólicos de los inmunosupresores pueden variar según el medicamento específico, la dosis y la duración del tratamiento, así como las características individuales del paciente.

Criterios de síndrome metabólico según el ATP III

De acuerdo con la definición del Panel de Tratamiento de Adultos III (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP), el síndrome metabólico está presente si se cumplen tres o más de los siguientes cinco criterios: circunferencia de la cintura mayor de 102 cm (hombres) u 88 cm (mujeres), presión arterial mayor o igual a 130/85 mmHg, triglicéridos en ayunas superior a 150 mg/dL o 1.7mmol/L, nivel de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en ayunas inferior a 40 mg/dL o 1.04mmol/L (hombres) o 50 mg/dL o 1.30 mmol/L (mujeres) y glucemia en ayunas superior a 100 mg / dL o 6.1mmol/L. (31,32)

Esencialmente, el ATP III definió el síndrome metabólico como un agrupamiento de complicaciones metabólicas de la obesidad. Los criterios enumerados incluyen obesidad abdominal, determinada por aumento de la circunferencia de la cintura, triglicéridos elevados, HDL reducido, presión arterial elevada y glucosa plasmática elevada. No se requiere resistencia a la insulina para el diagnóstico; sin embargo, la mayoría de los sujetos que cumplen con los criterios de ATP III serán resistentes a la insulina. La presencia de diabetes tipo 2 no excluye el diagnóstico de síndrome metabólico. (32)

Estudios originales previos sobre la incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico (incidencia en diferentes momentos: 6 meses, 1 año, 3 y 5 años)

Algunos estudios previos han evaluado la incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico, tal como se muestra a continuación:

Laryea y cols. (33) postularon que el síndrome metabólico (SM) es común después del trasplante de hígado y juega un papel importante que conduce a eventos cardíacos y cerebrovasculares. Los autores revisaron la base de datos del Programa de Trasplante de Múltiples Órganos para todos los receptores de trasplante de hígado entre enero de 1998 y junio de 2004 con seguimiento hasta diciembre de 2005. Se incluyeron un total de 118 pacientes. Entre ellos, 69 pacientes (58%) tenían SM post TH. El tiempo medio (\pm desviación estándar) desde el trasplante fue de 59 ± 21 meses (sin diferencias significativas en pacientes con o sin SM). En general, los pacientes con SM tenían una edad promedio significativamente mayor, índice de masa corporal (IMC) posterior al trasplante, glucosa en ayunas, niveles de lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos séricos. La prevalencia de SM post TH fue significativamente superior a la estimada en la población general.

En otro estudio, Lunati y cols. (34) evaluaron la prevalencia del SM en el primer año después del TH ortotópico, los factores de riesgo preoperatorios y postoperatorios asociados y la influencia de los factores nutricionales. Se evaluaron 84 pacientes cirróticos (75% hombres, edad media 53.9 ± 9.3 años) al inicio y después del trasplante hepático. La prevalencia de SM antes del TH ortotópico fue de 14/84 (16.6%); a los 3, 6 y 12 meses postrasplante hepático ortotópico fue 27/84 (32.1%), 30/84 (35.7%) y 32/81 (39.5%), respectivamente. La diabetes, los antecedentes familiares de diabetes y el exceso de peso corporal al inicio se correlacionaron de forma independiente con la incidencia del SM. Después del TH ortotópico, los pacientes con SM mostraron un mayor aumento en la ingesta de energía total y grasas saturadas y una mayor prevalencia de complicaciones, especialmente eventos cardiovasculares, que los sujetos sin SM. La aparición del SM es un fenómeno temprano después del TH. Los factores preoperatorios y postoperatorios predisponen a los pacientes al SM, que puede reducirse controlando los factores de riesgo modificables, como el peso corporal y la ingesta dietética.

Mientras que, Anastacio y cols. (35) evaluaron la prevalencia de SM y sus factores asociados en pacientes que se sometieron a TH ortotópico. Entre los 148 pacientes evaluados, la prevalencia de SM fue del 50% (criterios de la Federación Internacional de Diabetes [IDF]) y del 38.5% (criterios del el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre/Asociación Americana del Corazón [NHLBI/AHA]). Tanto para la clasificación IDF como para la NHLBI/AHA, los factores independientes asociados con SM fueron la edad avanzada, el tiempo más corto desde el trasplante y el historial de peso excesivo antes de TH. Otros predictores de SM según los criterios de la IDF fueron el abuso de alcohol como indicación de TH, la reducción de la actividad física como causa del aumento de peso después del trasplante y la ingesta de calcio por debajo de los niveles recomendados. La presencia de SM (NHLBI/AHA) también se asoció con una menor ingesta de potasio, fibra y ácido fólico. El SM es muy prevalente entre los pacientes post-TH y se predice por la edad avanzada, el tiempo más corto desde el trasplante, el abuso de alcohol como causa de la cirrosis, el peso excesivo antes del TH y algunos

factores potencialmente modificables, como la reducción de la actividad física después del TH y la baja ingesta de calcio, potasio, fibra y ácido fólico.

Por su parte, Herreras López y cols. (36) evaluaron la prevalencia de SM en receptores de TH y su crecimiento a lo largo de los años, determinaron si la presencia de SM pre-TH se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares post-TH, tumores de novo o supervivencia temprana y tardía. Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a receptores de TH desde enero de 2012 hasta diciembre de 2017. Se incluyeron un total de 483 receptores, el SM estuvo presente en el 20 % de los sujetos pre-TH con una prevalencia creciente en el tiempo, pasando del 16 % en 2012 al 34 % en 2017 ($p = 0.025$). Un año después del TH, un 12 % adicional había desarrollado EM de novo. A una mediana de 56 meses de seguimiento, el 13 % desarrolló un CVE y el 9 % un tumor de novo. Las tasas de supervivencia a uno y cinco años fueron del 91 % y el 83 % en aquellos con EM pre-LT y del 93 % y el 85 % en los que no la tenían ($p = 0.94$). La presencia de SM antes del TH se asoció de forma independiente con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular post-TH (HR: 2.66, IC 95 %: 1.6-4.4, $p < 0.001$) pero no con tumores de novo ($p = 0.94$) ni supervivencia precoz o tardía ($p = 0.58$ y $p = 0.87$). El SM pre-TH está aumentando entre los candidatos a TH y se asocia a un mayor riesgo de morbilidad post-TH, pero sin afectar a la mortalidad.

Asimismo, García Pájaros y cols. (37) estudiaron la incidencia a los 5 años de SM en los TH en un hospital. Para ello, se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los TH (seguimiento mínimo de un año) desde el inicio de la Unidad (noviembre-2002 a enero-2014). Se realizaron 415 trasplantes en 386 pacientes. Se analizaron los 204 pacientes con un seguimiento mínimo de 5 años. La etiología más frecuente fue alcohólica (41%), seguida del VHC (29.1%). El 77.6% fueron varones y la edad media fue 54.2+/-9.5 años. La indicación fue cirrosis descompensada en el 51.8% y hepatocarcinoma en 34%. El MELD fue 13.7+/-4.7. A los 5 años la supervivencia fue de 65.3% (271 pacientes), la obesidad de 29,5%, HTA 60,6%, DM 44,1%, hipertrigliceridemia 34,7% e hipercolesterolemia 33,3%. Cumplieron criterios de SM

postrasplante el 38.1% de los pacientes. En el análisis de regresión logística las variables relacionadas con el SM a los 5 años fueron: 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, $p=0.176$) e hipertrigliceridemia al año postrasplante (OR: 2.32, $p=0.063$).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante de hígado es el tratamiento más utilizado para pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica y carcinoma hepatocelular. El trasplante hepático ortotópico es el único tratamiento eficaz para la enfermedad hepática en etapa terminal. (38,39)

Los receptores de trasplantes de hígado enfrentan complicaciones a largo plazo, incluidas anomalías metabólicas y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Existe una alta prevalencia de síndrome metabólico en receptores de trasplante hepático, una población que tiende a ser físicamente inactiva, además de que consumen un exceso de calorías. El síndrome metabólico afecta del 45% al 58% de los pacientes con trasplante de hígado. (40,41)

Las anomalías metabólicas posteriores al trasplante están asociadas con la enfermedad cardiovascular, que es la tercera causa principal de mortalidad a largo plazo después del trasplante de hígado. (42) El conocer la incidencia de este síndrome en pacientes sometidos a trasplante de hígado puede ayudar a su prevención y manejo oportuno para aumentar la sobrevivencia y calidad de vida del paciente. Debido a lo anterior, surge la siguiente:

Pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

3. JUSTIFICACIÓN

Magnitud e impacto. El trasplante de hígado es un procedimiento que salva y cambia la vida de los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática aguda. El receptor de trasplante de hígado puede presentar un deterioro de la condición física, aumenta de peso y desarrollo de síndrome metabólico. El síndrome metabólico, incluye la obesidad, la dislipemia, la hipertensión y la hiperglucemia según las definiciones más aceptadas en la actualidad, y es una de las complicaciones postrasplante más frecuentes, con una prevalencia del 44-58%. También es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, una de las principales causas de muerte a largo plazo tras el trasplante. La identificación y el tratamiento precoz de factores como la hipertensión, la dislipidemia, la obesidad y la diabetes es crucial para lograr un impacto positivo en la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados de hígado.

Trascendencia. Al realizar esta investigación se evaluó la incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. El trasplante hepático ortotópico es un procedimiento muy efectivo para el tratamiento de enfermedades terminales y el fallo hepático. Este procedimiento consigue tasas de supervivencia muy altas y excelentes niveles de calidad en la vida del paciente posterior al trasplante. El síndrome metabólico es una importante complicación que causa una alta morbimortalidad en los pacientes trasplantados. Es muy frecuente después del trasplante debido a factores como la inmunosupresión. El reconocimiento eficaz y temprano de los componentes del síndrome metabólico (hipertensión arterial, obesidad, dislipemia y diabetes) pueden aumentar la supervivencia y la calidad de vida postrasplante a largo plazo, además de prevenir posibles complicaciones asociadas. Los resultados de este estudio podrán comunicarse a la comunidad médica, académica y científica y apoyar así, una toma correcta de decisiones en el tratamiento de otros pacientes.

Factibilidad. El desarrollo del presente trabajo fue altamente factible, ya que se contó con el acceso al número de expedientes necesarios para realizar un análisis adecuado y confiable. Además, no se requirió de la inversión, insumos ni de recursos costosos por parte del Hospital.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

5. HIPÓTESIS

Hipótesis (H1)

La incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es superior o igual a 30%.

Hipótesis nula (H0)

La incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es inferior a 30%.

6. OBJETIVOS

General

Estimar la incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Específicos

1. Describir las características demográficas y la causa del trasplante.
2. Conocer la causa de trasplante hepático y el esquema inmunosupresor empleado.
3. Evaluar la prevalencia de síndrome metabólico pretrasplante y a los 3, 6 y 12 meses postrasplante hepático ortotópico.
4. Conocer la prevalencia de síndrome metabólico a los 2, 3, 4 y 5 años postrasplante.

7. METODOLOGÍA

7.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo. Se llevó a cabo a partir de expedientes de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos que fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo enero de 2013 a diciembre de 2019.

7.2 Tamaño de la muestra y muestreo

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula de estudios de prevalencia, considerando un intervalo de confianza de 95%, con una prevalencia esperada de síndrome metabólico de 32.1% de acuerdo con lo reportado por Lunati y cols. (34), con un margen de error del 5%. La fórmula se presenta a continuación:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 (p \cdot q)}{d^2}$$

donde,

$Z_{\alpha/2}$ = Puntuación Z de una distribución normal a $\alpha/2 = 1.96$

$p = 32.1\%$

$q = 100 - p = 67.9\%$

$d = \text{margen de error} = 5\%$

$n = 335$ participantes

Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico.

7.3 Población del estudio

Pacientes que fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

7.4 Criterios de inclusión

1. Expedientes de pacientes adultos (≥ 18 años), de ambos sexos.
2. Que fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico, en el periodo enero de 2013 a diciembre de 2019.
3. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

7.5 Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes fallecidos antes del año.
- Expedientes de pacientes sin seguimiento mínimo de un año.

7.6 Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes con información requerida incompleta.

7.7 Variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición	Tipo de Variable
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio	Tiempo de vida del paciente registrado en el expediente.	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Variable genética y biológica que permite denominar al individuo como masculino o femenino.	Registro en el expediente de la clasificación del paciente en masculino o femenino.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal
Causa del trasplante hepático	Razón por la cual se realizó el reemplazo de un hígado enfermo por un hígado sano alógrafa.	Registro en el expediente de la causa del trasplante hepático.	Criptogénica VHC Amiloidosis hereditaria Falla hepática aguda Protoporfiria eritrocitaria Carcinoma hepatocelular Hepatitis autoinmune Cirrosis biliar primaria Otra	Cualitativa nominal

Tipo de Inmunosupresión	Clase de medicamentos prescritos a los pacientes como inmunosupresores	Registro en el expediente del tipo de tratamiento Inmunosupresor prescrito a los pacientes.	Ninguno Tacrolimus Sirolimus Ciclosporina MMF Prednisona Tacrolimus + Predniso Tacrolimus + Sirolimus Tacrolimus + Ciclospor Tacrolimus + MMF Otro	Cualitativa nominal
IMC pretrasplante	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano. El índice de masa corporal (IMC) a veces se usa para calcular la cantidad de grasa corporal y el estado nutricional.	Valor de IMC registrado antes del trasplante en el expediente.	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Síndrome metabólico pretrasplante	Grupo de factores de riesgo de enfermedad cardíaca, diabetes y otros problemas de salud.	Registro en el expediente si el paciente presenta síndrome metabólico previo al trasplante.	Si No	Cualitativa nominal
IMC postrasplante inmediato	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano. El índice de masa corporal (IMC) a veces se usa para calcular la cantidad de grasa corporal y el estado nutricional.	Valor de IMC registrado en el expediente. Inmediatamente después del trasplante hepático.	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Síndrome metabólico postrasplante inmediato	Grupo de factores de riesgo de enfermedad cardíaca, diabetes y otros problemas de salud.	Registro en el expediente si el paciente presenta síndrome metabólico inmediato posterior al trasplante.	Si No	Cualitativa nominal
IMC 3 meses postrasplante	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano. El índice de masa corporal (IMC) a veces se usa para calcular la cantidad de grasa corporal y el estado nutricional.	Valor de IMC registrado 3 meses después del trasplante hepático.	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Síndrome metabólico 3 meses postrasplante	Grupo de factores de riesgo de enfermedad cardíaca, diabetes y otros problemas de salud.	Registro en el expediente si el paciente presenta síndrome metabólico 3 meses posterior al trasplante.	Si No	Cualitativa nominal

IMC 6 meses postrasplante	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano. El índice de masa corporal (IMC) a veces se usa para calcular la cantidad de grasa corporal y el estado nutricional.	Valor de IMC registrado 6 meses después del trasplante hepático.	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Síndrome metabólico 6 meses postrasplante	Grupo de factores de riesgo de enfermedad cardíaca, diabetes y otros problemas de salud.	Registro en el expediente si el paciente presenta síndrome metabólico 6 meses posterior al trasplante.	Si No	Cualitativa nominal
IMC 12 meses postrasplante	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano. El índice de masa corporal (IMC) a veces se usa para calcular la cantidad de grasa corporal y el estado nutricional.	Valor de IMC registrado 12 meses después del trasplante hepático.	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Síndrome metabólico 12 meses postrasplante	Grupo de factores de riesgo de enfermedad cardíaca, diabetes y otros problemas de salud.	Registro en el expediente si el paciente presenta síndrome metabólico 12 meses posterior al trasplante.	Si No	Cualitativa nominal
IMC 2 años postrasplante	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano. El índice de masa corporal (IMC) a veces se usa para calcular la cantidad de grasa corporal y el estado nutricional.	Valor de IMC registrado 2 años después del trasplante hepático.	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Síndrome metabólico 2 años postrasplante	Grupo de factores de riesgo de enfermedad cardíaca, diabetes y otros problemas de salud.	Registro en el expediente si el paciente presenta síndrome metabólico 2 años posterior al trasplante.	Si No	Cualitativa nominal
IMC 3 años postrasplante	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano. El índice de masa corporal (IMC) a veces se usa para calcular la cantidad de grasa corporal y el estado nutricional.	Valor de IMC registrado 3 años después del trasplante hepático.	Kg/m ²	Cuantitativa continua

Síndrome metabólico 3 años postrasplante	Grupo de factores de riesgo de enfermedad cardiaca, diabetes y otros problemas de salud.	Registro en el expediente si el paciente presenta síndrome metabólico 3 años posterior al trasplante.	Si No	Cualitativa nominal
IMC 4 años postrasplante	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano. El índice de masa corporal (IMC) a veces se usa para calcular la cantidad de grasa corporal y el estado nutricional.	Valor de IMC registrado 4 años después del trasplante hepático.	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Síndrome metabólico 4 años postrasplante	Grupo de factores de riesgo de enfermedad cardiaca, diabetes y otros problemas de salud.	Registro en el expediente si el paciente presenta síndrome metabólico 4 años posterior al trasplante.	Si No	Cualitativa nominal
IMC 5 años postrasplante	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano. El índice de masa corporal (IMC) a veces se usa para calcular la cantidad de grasa corporal y el estado nutricional.	Valor de IMC registrado 5 años después del trasplante hepático.	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Síndrome metabólico 5 años postrasplante	Grupo de factores de riesgo de enfermedad cardiaca, diabetes y otros problemas de salud.	Registro en el expediente si el paciente presenta síndrome metabólico 5 años posterior al trasplante.	Si No	Cualitativa nominal

7.8 Procedimientos

1. Se identificaron los registros de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos que fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo de estudio y cumplieron con los criterios de selección.

2. Posteriormente, de los expedientes se obtuvo la siguiente información de interés: edad, sexo, causa del trasplante hepático, tipo de inmunosupresión, IMC pretrasplante, síndrome metabólico pretrasplante, postrasplante inmediato, y a los 3,6 y 12 meses, así como a los 2, 3, 4 y 5 años postrasplante.

3. Finalmente, los datos fueron capturados en SPSS para realizar el análisis estadístico, obtener resultados del estudio y realizar una tesis de especialidad.

Calendario de actividades

Cronograma de actividades															
	Abril 2023			Mayo 2023			Junio 2023			Julio 2023			Agosto 2023		
1.- Búsqueda bibliográfica	R	R	R												
2.- Diseño del protocolo				R	R	R									
3.- Aprobación del protocolo							R	R	R						
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos										R	R	R			
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis													R	R	R

7.9 Aspectos éticos

Se tomó en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se obtuvo la información de registros electrónicos y es por tanto un estudio retrospectivo.

Este proyecto también se apegó a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humanos, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en junio de 1964. Así como a la última enmienda hecha en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo con lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

Se solicitó dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

7.10 Análisis y métodos estadísticos

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.26 para el procesamiento de los datos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Para las variables cualitativas, el análisis descriptivo se realizó con frecuencias y porcentajes.

Para las variables cuantitativas, el análisis descriptivo consistió en media y desviación estándar en caso de una distribución paramétrica de las variables y en caso de que las variables tengan una distribución no paramétrica se empleó la mediana y el rango intercuartilar.

Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

8. RESULTADOS

Características demográficas de los pacientes trasplantados

En este estudio se incluyeron un total de 323 pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico en el INCMNSZ en el periodo enero 2013 a diciembre de 2019. La edad media de los pacientes fue 49.2 ± 12.7 años, el 47.4% eran masculinos y el 52.6% femeninos. [Tabla 3].

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes trasplantados (n=323)	
Características	Valores
Edad (años)	49.2 ± 12.7
Sexo	
Masculino	47.4% (153)
Femenino	52.6% (170)

Causas del trasplante hepático ortotópico

Las causas más frecuentes del trasplante hepático ortotópico y fallas hepáticas fueron la etiología mixta (28.2%), seguida de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC, 16.1%) , la criptogénica (13.6%) y la hepatitis autoinmune (HAI, 10.5%). [Tabla 4].

Tabla 4. Causas del trasplante hepático ortotópico en los pacientes (n=323)

Causa	%(n)
VHC	16.1(52)
Etiología mixta	28.2(91)
Criptogénica	13.6(44)
Hepatitis autoinmune (HAI)	10.5(34)
VHC + HCC	7.7(25)
CBP	6.5(21)
CHAN	6.5(21)
CBP + HAI	4.3(14)
CEP	4.0(13)
CBS	3.7(12)
NASH	3.7(12)
Criptogénica + HCC	2.2(7)
HAI + CEP	1.9(6)
CBP + HCC	1.2(4)
HAI + CBP	1.2(4)
CCH + VHC	0.9(3)
CHAN + HCC	0.9(3)
CHAN + NASH	0.6(2)
Deficiencia de alfa 1 antitripsina	0.6(2)
HCC + CHAN	0.6(2)
VHC + CHAN	0.6(2)
Amiloidosis hereditaria	0.3(1)
Atresia congénita de Vías	0.3(1)
Atresia congénita de Vías + CBS	0.3(1)
Caroli	0.3(1)
CEP + HAI	0.3(1)
CHAN + HAI + CBP	0.3(1)
CHAN + NASH	0.3(1)
Colangiopatía isquémica	0.3(1)

Criptogénica + HC	0.3(1)
Deficiencia de alfa	0.3(1)
Deficiencia de Lipasa Ácida liposomal	0.3(1)
Esclerosis Hepatoportal	0.3(1)
Falla hepática aguda	0.3(1)
HAI + Alcohólica	0.3(1)
HAI + Falla hepática	0.3(1)
HAI + HCC	0.3(1)
HCC + VHC	0.3(1)
HCC + CBP + HAI	0.3(1)
HCC + VHC + CHAN	0.3(1)
Hemangioendotelioma epitelo	0.3(1)
Hemocromatosis	0.3(1)
Lesión Hepática inducida	0.3(1)
NASH + HCC	0.3(1)
PAF	0.3(1)
Protoporfiria eritrocitaria	0.3(1)
Rechazo crónico ductopénico	0.3(1)
VHC + HAI	0.3(1)
VHC + HCC + HAI	0.3(1)

Esquema inmunosupresor empleado

En cuanto al esquema inmunosupresor empleado, el 9.6% no recibieron inmunosupresor, el 39% tacrolimus, el 21.1% tacrolimus + prednisona, el 11.8% tacrolimus + micofenolato y el 9.9% tacrolimus + micofenolato + prednisona. El total de fármacos y esquemas inmunosupresores empleados en los pacientes trasplantados de hígado. [Tabla 5].

Tabla 5. Esquema inmunosupresor empleado en los pacientes trasplantados (n=323)

Esquema	%(n)
Ninguno	9.6(31)
Tacrolimus	39.0(126)
Tacrolimus + prednisona	21.1(68)
Tacrolimus + micofenolato	11.8(38)
Tacrolimus + micofenolato + prednisona	9.9(32)
Ciclosporina	2.5(8)
Prednisona + MMF	0.9(3)
Ciclosporina + MMF	0.6(2)
Tracto + Sirolimus	0.9(3)
MMF	0.6(2)
Prednisona	0.6(2)
Everolimus + MMF	0.3(1)
Sirolimus + MMF	0.3(1)
Ciclosporina + Sirolimus	0.3(1)
Ciclosporina + MMF + Prednisona	0.3(1)

En cuanto al número de fármacos inmunosupresores prescritos a los pacientes, al 42.7% se les prescribió un fármaco, al 37.8% dos fármacos y al 9.9% tres fármacos. [Figura 1].

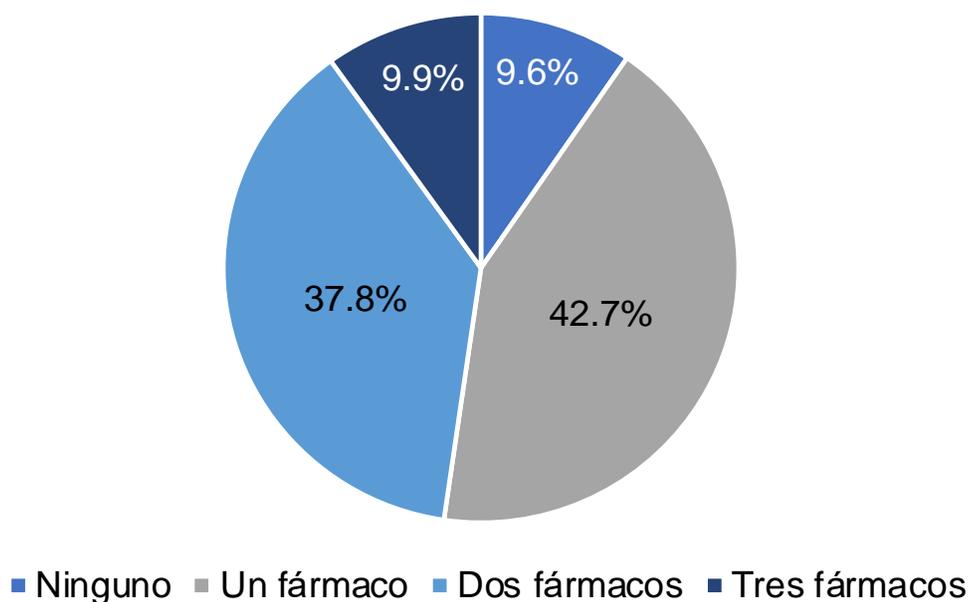


Figura 1. Total de fármacos empleados para inmunosupresión de los pacientes trasplantados.

Cambios en el IMC en el periodo postrasplante

El IMC pretrasplante fue 25.2 ± 4.2 Kg/m², al año fue 26.1 ± 4.1 Kg/m², a los 2 años 26.9 ± 4.4 Kg/m², a los 3 años fue 27.3 ± 4.4 Kg/m², a los 4 años 27.5 ± 4.4 Kg/m² y a los 5 años 27.5 ± 4.3 Kg/m² ($p < 0.001$, ANOVA de medidas repetidas) [Figura 2].

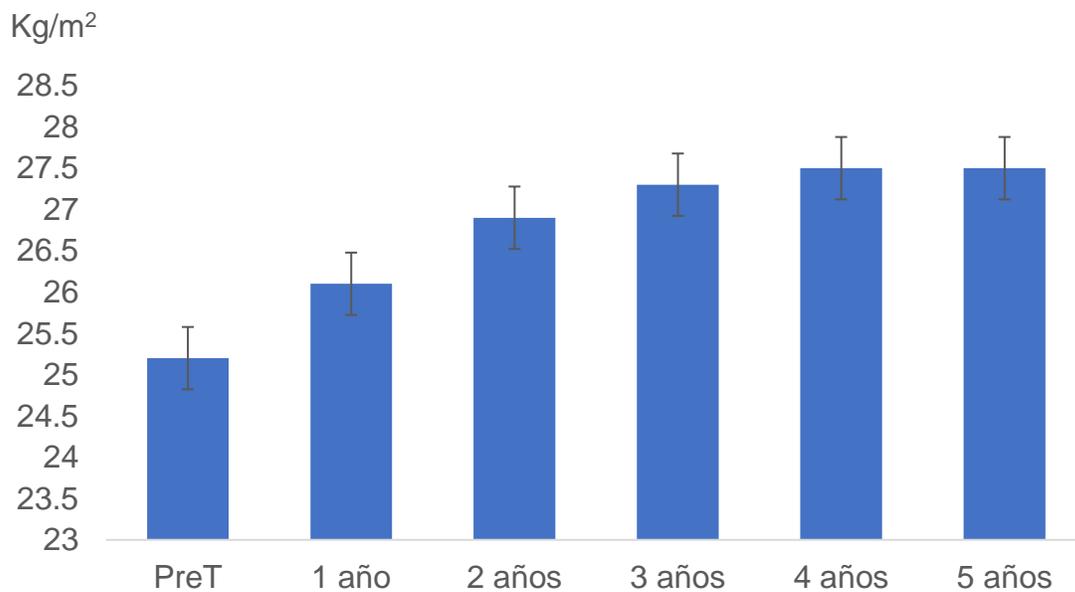


Figura 2. Cambios en el IMC de los pacientes a lo largo del trasplante.

Incidencia de síndrome metabólico a lo largo del periodo postrasplante

Previo al trasplante la prevalencia de síndrome metabólico fue de 8/323 (2.5%). A los 3 meses postrasplante la incidencia fue de 39 pacientes, de un total de 323 (12.1%), a los 6 meses fue de 61/323 (18.9%), al año fue de 81/323 (25.1%), a los 2 años fue de 101/323 (31.3%), a los 3 años fue de 93/323 (28.2%), a los 4 años fue de 87/323 (26.6%) y a los 5 años fue de 74/323 (22.6%) [Figura 3].

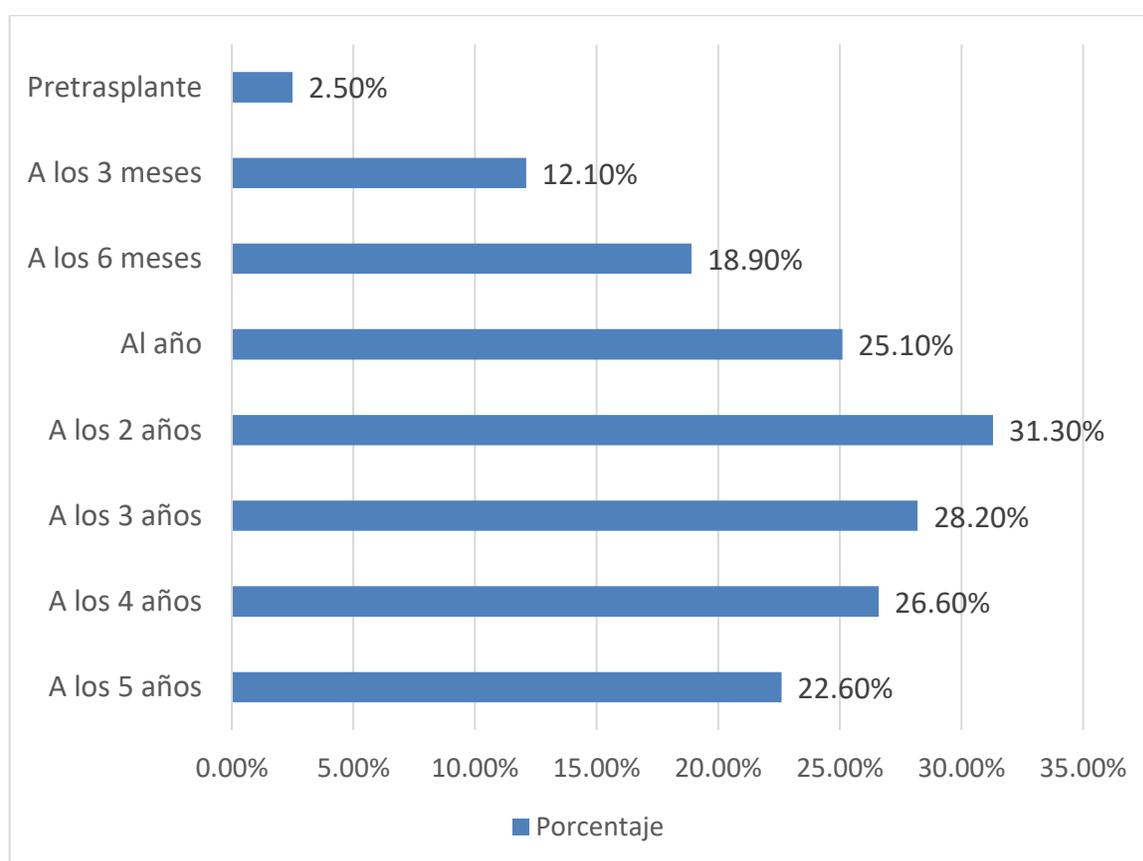


Figura 3. Cambios en la incidencia de síndrome metabólico por periodo postrasplante.

Incremento de pacientes con síndrome metabólico en periodos postrasplante

En cuanto al incremento de pacientes que desarrollaron síndrome metabólico por periodo fue el siguiente, previo al trasplante fue de 8 pacientes, a los 3 meses postrasplante fue de 31 pacientes, a los 6 meses fue de 23, al año fue de 20, a los 2 años fue 23, a los 3 años fue de 4, a los 5 años fue de 7 (Tabla 6).

Tabla 6. Incremento de pacientes con SM postrasplante (n=323)

Periodo	Incremento Pacientes con SM postrasplante
Pretrasplante	8
A los 3 meses	31
A los 6 meses	23
Al año	20
A los 2 años	23
A los 3 años	4
A los 4 años	8
A los 5 años	7

Sobrevida de los pacientes a los 5 años postrasplante

Finalmente, se estimó la sobrevida de los pacientes a los 5 años postrasplante encontrando que fue de 276/323 (85.4%), con un total de 47/323 decesos (14.6%) [Figura 4].

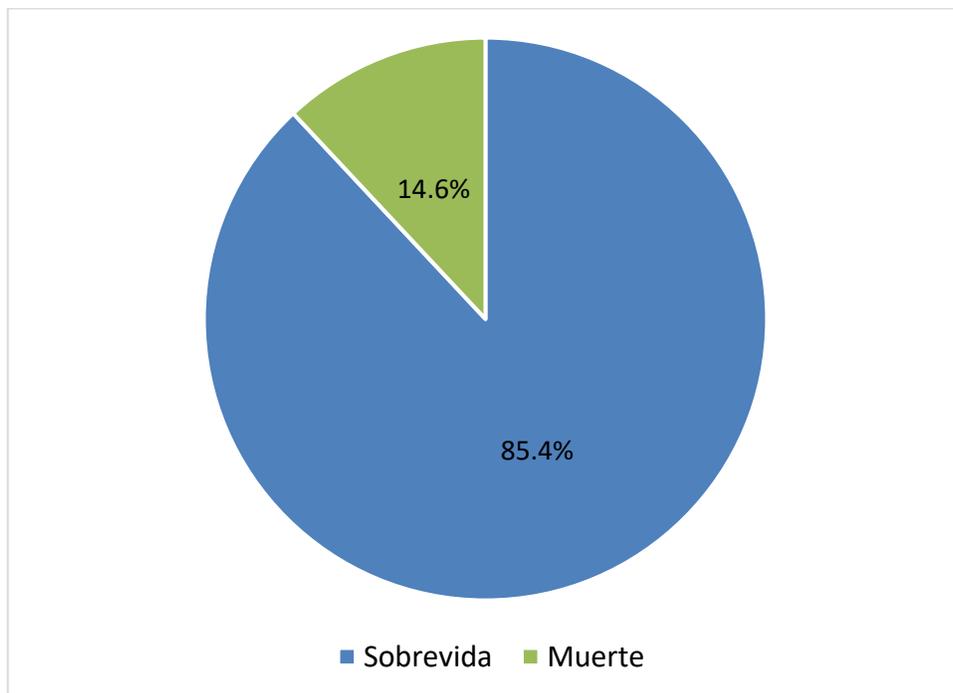


Figura 4. Sobrevida de los pacientes a 5 años postrasplante.

Decesos de pacientes que desarrollaron síndrome metabólico dentro del periodo postrasplante (6 casos).

[Figura 5]

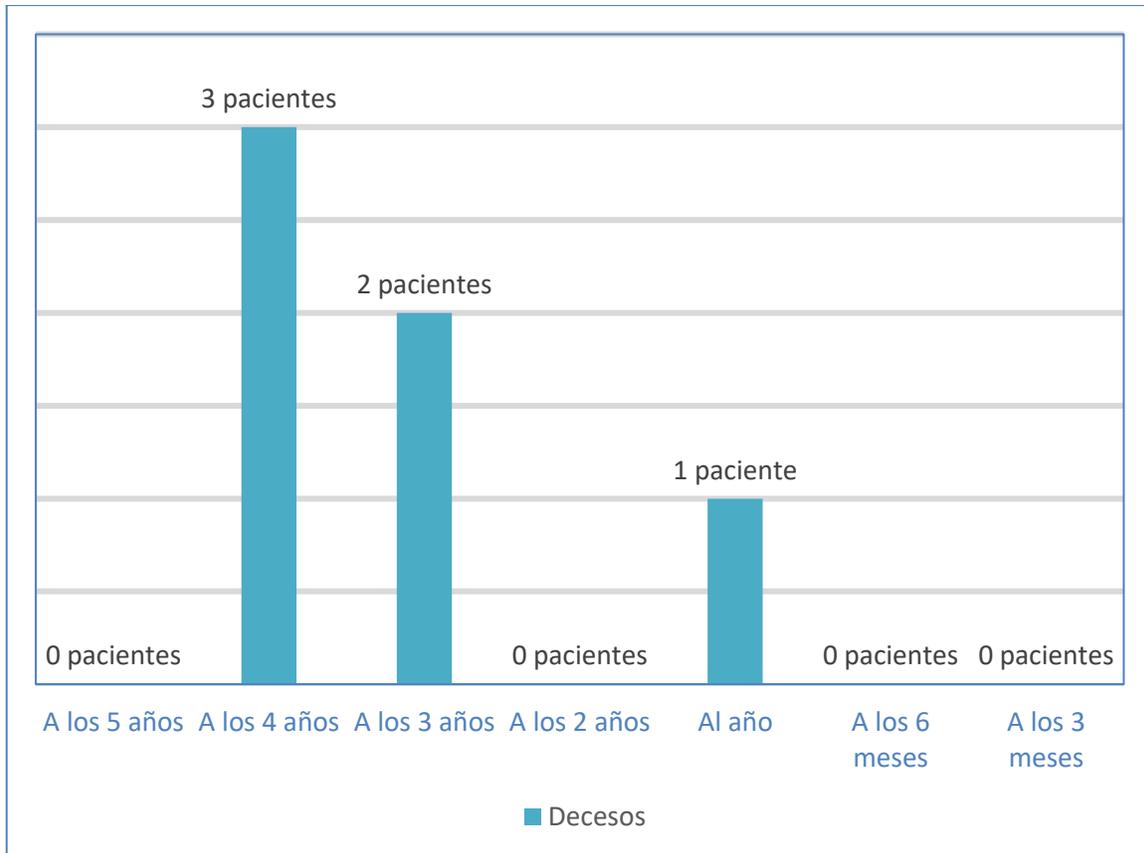


Figura 5. Decesos de pacientes que desarrollaron síndrome metabólico dentro del periodo postrasplante

9. DISCUSIÓN

En México existen 84 centros aprobados para trasplante por el CENATRA, pero solo 23 se encuentran activos y realizan al menos 10 trasplantes al año; y 22 están localizados en la Ciudad de México. (43)

La presencia o recurrencia de síndrome metabólico después del trasplante de hígado puede contribuir al desarrollo y recurrencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) en el aloinjerto de hígado. (44)

Por lo anterior, es importante el estudio de los pacientes sometidos a trasplante de hígado y específicamente en este estudio se estimó la incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. A continuación analizamos los principales hallazgos de este estudio.

Primero, la edad media de los pacientes fue cercana a 50 años y la proporción de masculinos y femeninos fue similar, indicando que en nuestro hospital se trasplantan por igual hombres y mujeres, a diferencia de lo reportado en otros centros como el Hospital General de México Eduardo Liceaga en donde es mayor la proporción de hombres que de mujeres. En cuanto a la edad, en ambos hospitales la edad de los trasplantados fue similar, cercana a 50 años. (45)

En otro estudio realizado por Hinojosa y cols. (46) sobre la experiencia de trasplante de hígado en un hospital de Monterrey, se reportó un predominio de trasplantes en hombres (relación 2:1) a diferencia de nuestro hospital y una edad media de 52 años.

Segundo, las etiologías más frecuentes de la falla hepática fueron la mixta, la infección por el virus de la hepatitis C, la criptogénica y la hepatitis autoinmune. Estas etiologías se han reportado también como causas comunes de trasplante en otros estudios, aunque en diferentes proporciones.

Por ejemplo, García Juárez y cols. (45) reportaron como las principales etiologías el consumo de alcohol (33%), seguida de la hepatitis autoinmune (17%) y la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (14%).

Hinojosa-González y cols. (46) encontraron como las principales etiologías la infección por hepatitis C (23.9%), el consumo de alcohol (23.9%), la hepatitis autoinmune (15.2%) y la esteatosis hepática (18.5%). Así, las etiologías de la falla hepática de nuestro estudio coinciden en parte con lo reportado en la literatura.

Tercero, los fármacos inmunosupresores más empleados fueron el tacrolimus, la prednisona y el micofenolato, solos o en combinación. El uso óptimo de agentes inmunosupresores garantiza los mejores resultados para los pacientes y cuando se administran como terapias combinadas se toman en consideración no solo su efecto inmunosupresor combinado sino sus características farmacocinéticas y cualquier posible interacción (47). En nuestro medio estos fármacos solos o combinados son los más usados para la inmunosupresión del paciente sometido a trasplante hepático. En su estudio Wang y cols. (48) reportaron que la mayoría de los pacientes sometidos en su hospital a manejo inmunosupresor recibieron esquemas inmunosupresores basados en tacrolimus (88.3%) en comparación con el 80% en nuestro estudio. Guías internacionales recomiendan que la inmunosupresión se base en inhibidores de calcineurina, habitualmente tacrolimus; de forma combinada con derivados del ácido micofenólico, así como el empleo de agentes de inducción como basiliximab para receptores de trasplante de hígado (49). Por lo que, el manejo inmunosupresor dado en nuestros pacientes es similar al ofrecido y recomendado a nivel internacional.

Cuarto, a lo largo del periodo postrasplante los pacientes presentaron un incremento en los valores de IMC, pasando de 25.2 Kg/m² pretrasplante a 27.5 Kg/m² a los 5 años postrasplante. Estudios previos han reportado esta tendencia, de incremento en el IMC en pacientes postrasplantados; con un aumento significativo en el periodo postrasplante evidente desde el primer año postoperatorio. Everhart y cols. (50) reportaron un incremento del IMC posterior al

trasplante, de 24.8 kg/m² pretrasplante a 27.0 kg/m² al primer año y a 28.1 kg/m² en el segundo año postrasplante.

De manera similar, Soma y cols. (51) reportaron un incremento de IMC postrasplante de hígado en los primeros 5 años, alcanzando una meseta a partir del 5º año. Lo que coincide con nuestros hallazgos.

Quinto, como previamente se mencionó el seguimiento de síndrome metabólico después del trasplante de hígado es de suma importancia, ya que puede afectar significativamente la salud y los resultados a largo plazo de los receptores de trasplantes (52). Este síndrome no solo aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular sino que también afectan el funcionamiento del hígado trasplantado. El empleo de medicamentos inmunosupresores puede exacerbar los problemas metabólicos, por lo que, el seguimiento regular ayuda a detectar e intervenir tempranamente. (53)

En nuestro estudio, la incidencia de síndrome metabólico se incrementó notablemente al año postrasplante en comparación con el periodo pretrasplante y la máxima prevalencia se encontró a los 2 años postrasplante, y esta elevación se mantuvo a lo largo de los 5 años, momento en el cual la prevalencia fue de 22.6%. Así, en el periodo postrasplante la incidencia y prevalencia de síndrome metabólico es elevada. Esta prevalencia es inferior a la de otros reportes de la literatura en donde se ha identificado una prevalencia de síndrome metabólico postrasplante de entre 44% y 58% (54). Otros reportes indican que la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplantados es de 43-59%. (55) Fatourou y cols. (56) reportaron una prevalencia de síndrome metabólico postrasplante hepático de 40-60%. Por lo que, la prevalencia de síndrome metabólico entre nuestros pacientes es inferior a la reportada en otros estudios.

10. CONCLUSIONES

La incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se encuentran entre las bajas reportadas en la literatura.

11. REFERENCIAS

1. Valentine E, Gregorits M, Gutsche JT, Al-Ghofaily L, Augoustides JGT. Clinical update in liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(4):809–15.
2. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB de, Evangelista AS, Guardia B Della, Matiolo CEL, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13:149–52.
3. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(2):307–13.
4. Lladó L, Figueras J. Techniques of orthotopic liver transplantation. *Hpb*. 2004;6(2):69–75.
5. Santibáñes E de, Ciardullo MA, Sivori JA, Villamil F, D'Agostino D, Ariza R, et al. Trasplante hepático ortotópico. *Rev argent cir*. 1990;54–9.
6. Chan C, Plata-Muñoz JJ, Franssen B. Técnicas quirúrgicas en trasplante hepático. *Revista de investigación clínica*. 2005;57(2):262–72.
7. Herrero JI, Pardo F, Quiroga J, Rotellar F. Trasplante hepático. In: *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. SciELO Espana; 2006. p. 93–104.
8. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144–65.
9. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Archives of surgery*. 2008;143(2):182–8.
10. Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol*. 2004;40(2):192–7.
11. Lucey MR. Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease. *Liver transplantation*. 2011;17(7):751–9.
12. Dababneh Y, Mousa O. Liver Transplantation. In: *StatPearls [Internet]*.

Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

13. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Donación y trasplantes [Internet]. 2019 [cited 2023 May 24]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/donacion-trasplantes>
14. Mendoza-Sánchez F. Trasplante hepático en México. *Revista Mexicana de Trasplantes*. 2018;7(1):25–30.
15. Vilatobá M, Mercado MÁ, Contreras-Saldivar AG, Leal-Villalpando RP, Zamudio-Bautista J, García-Juárez I, et al. Centro de trasplante hepático en México con bajo volumen y excelentes resultados. *Gac Med Mex*. 2017;153(4):443–51.
16. Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH. Lipids in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol*. 2016;22(12):3315.
17. Watt KDS, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol*. 2010;53(1):199–206.
18. Campos ACL, Matias JEF, Coelho JCU. Nutritional aspects of liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5(3):297–307.
19. Thoenfer LB, Rostved AA, Pommergaard HC, Rasmussen A. Risk factors for metabolic syndrome after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev*. 2018;32(1):69–77.
20. Shangraw RE. Metabolic issues in liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin*. 2006;44(3):1–20.
21. Tietge UJF, Selberg O, Kreter A, Bahr MJ, Pirlich M, Burchert W, et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver transplantation*. 2004;10(8):1030–40.
22. Giusto M, Lattanzi B, Di Gregorio V, Giannelli V, Lucidi C, Merli M. Changes in nutritional status after liver transplantation. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(31):10682.
23. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. *Liver transplantation*. 2006;12(9):1310–6.
24. Hammad A, Kaido T, Aliyev V, Mandato C, Uemoto S. Nutritional therapy in liver transplantation. *Nutrients*. 2017;9(10):1126.

25. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(10):1355.
26. Geissler EK, Schlitt HJ. Immunosuppression for liver transplantation. *Gut.* 2009;58(3):452–63.
27. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020;46:101681.
28. Choudhary NS, Saigal S, Shukla R, Kotecha H, Saraf N, Soin AS. Current status of immunosuppression in liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3(2):150–8.
29. Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol.* 2006;5(2):77–85.
30. Aulló MTS, Moncasi EP, Pérez SL. Inmunosupresión en el trasplante hepático: pautas renoprotectoras. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(6):422–7.
31. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5–6):231–7.
32. Beilby J. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Clin Biochem Rev.* 2004 Aug;25(3):195–8.
33. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: Prevalence and association with major vascular events. *Liver Transplantation.* 2007 Aug 1;13(8):1109–14.
34. 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. *Digestive and Liver Disease.* 2013;45(10):833–9.
35. Anastácio LR, Ferreira LG, de Sena Ribeiro H, Liboredo JC, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Metabolic syndrome after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Nutrition.* 2011;27(9):931–7.
36. Herreras López J, Puchades L, Di Maira T, Cañada AJ, Maupoey J, López Andújar R, et al. Metabolic syndrome before liver transplantation: does it

- have an impact on post liver transplantation outcome? *Rev Esp Enferm Dig.* 2022;114(10):586–91.
37. García Pajares F. Síndrome metabólico post-trasplante hepático en Castilla y León. 2016;
 38. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver International.* 2010;30(7):948–57.
 39. Smith JO, Shiffman ML, Behnke M, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, et al. Incidence of prolonged length of stay after orthotopic liver transplantation and its influence on outcomes. *Liver Transpl.* 2009;15(3):273–9.
 40. Kallwitz ER, Loy V, Mettu P, Von Roenn N, Berkes J, Cotler SJ. Physical activity and metabolic syndrome in liver transplant recipients. *Liver Transplantation.* 2013;19(10):1125–31.
 41. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl.* 2007;13(8):1109–14.
 42. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. 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(6):1420–7.
 43. Servin-Rojas M, Olivas-Martinez A, Toapanta-Yanchapaxi L, García-Juárez I. Liver Transplantation in Mexico. *Clin Liver Dis (Hoboken)* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Oct 19];19(2):53. Available from: /pmc/articles/PMC8912220/
 44. Spiritos Z, Abdelmalek MF. Metabolic syndrome following liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Jan 5 [cited 2023 Oct 19];6(0). Available from: <https://tgh.amegroups.org/article/view/5800/html>
 45. García Juárez F, García-Espinosa I, Abendaó Rivera D, Medina Avalos E, Páez-Zayas V, Sánchez-Cedillo A, et al. Liver transplantation, experience at the general hospital of Mexico during the last four years. *Ann Hepatol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Oct 19];27:100871. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-annals-hepatology-16-articulo-liver-transplantation-experience-at-general-S1665268122002137>

46. Hinojosa-González DE, Baca-Arzaga A, Salgado-Garza G, Roblesgil-Medrano A, Herrera-Carrillo FE, Carrillo-Martínez MÁ, et al. Operative safety of orthotopic liver transplant in patients with prior transjugular intrahepatic portosystemic shunts: A 20-year experience. *Revista de Gastroenterología de México* [Internet]. 2022 Jul [cited 2023 Oct 19]; Available from: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org//en-operative-safety-orthotopic-liver-transplant-avance-S2255534X22000925>
47. Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2023 Oct 19];18(suppl_1):i12–5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg1029>
48. Wang C, Wang G, Yi H, Tan J, Xu C, Fang X, et al. Symptom Experienced Three Years after Liver Transplantation under Immunosuppression in Adults. *PLoS One* [Internet]. 2013 Nov 18 [cited 2023 Oct 19];8(11). Available from: </pmc/articles/PMC3832465/>
49. Cillo U, De Carlis L, Del Gaudio M, De Simone P, Fagioli S, Lupo F, et al. Immunosuppressive regimens for adult liver transplant recipients in real-life practice: consensus recommendations from an Italian Working Group. *Hepatol Int* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Oct 19];14(6):930–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-020-10091-5>
50. 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* [Internet]. 1998 [cited 2023 Oct 19];4(4):285–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9649642/>
51. Soma D, Park Y, Mihaylov P, Ekser B, Ghabril M, Lacerda M, et al. Liver Transplantation in Recipients With Class III Obesity: Posttransplant Outcomes and Weight Gain. *Transplant Direct* [Internet]. 2022 Jan 5 [cited 2023 Oct 19];8(2):E1242. Available from: </pmc/articles/PMC8735757/>
52. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Guzmán EO, Trillo VA, López JMR. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2023 Oct 19];22(28):6416. Available from: </pmc/articles/PMC4968123/>
53. Azhie A, Sheth P, Hammad A, Woo M, Bhat M. Metabolic Complications in

Liver Transplantation Recipients: How We Can Optimize Long-Term Survival. Liver Transpl [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Oct 19];27(10):1468–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34165872/>

54. Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: Preventable illness or common consequence? World Journal of Gastroenterology : WJG [Internet]. 2012 Jul 7 [cited 2023 Oct 19];18(28):3627. Available from: </pmc/articles/PMC3406416/>
55. Spiritos Z, Abdelmalek MF. Metabolic syndrome following liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis. Transl Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 Jan 5 [cited 2023 Oct 19];6(0). Available from: <https://tgh.amegroups.org/article/view/5800/html>
56. Fatourou EM, Tsochatzis EA. Management of metabolic syndrome and cardiovascular risk after liver transplantation. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Oct 19];4(9):731–41. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125319301815/fulltext>

ANEXO
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Incidencia de síndrome metabólico en pacientes postrasplante hepático ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”

Folio: _____ **Edad:** _____ años

<p>Sexo <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino</p> <p>Causa del trasplante hepático <input type="checkbox"/> Criptogénica <input type="checkbox"/> VHC <input type="checkbox"/> Amiloidosis hereditaria <input type="checkbox"/> Falla hepática aguda <input type="checkbox"/> Protoporfiria eritrocitaria <input type="checkbox"/> Carcinoma hepatocelular <input type="checkbox"/> Hepatitis autoinmune <input type="checkbox"/> Cirrosis biliar primaria <input type="checkbox"/> Otra: _____</p> <p>Tipo de inmunosupresión <input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> Tacrolimus <input type="checkbox"/> Sirolimus <input type="checkbox"/> Ciclosporina <input type="checkbox"/> MMF <input type="checkbox"/> Prednisona <input type="checkbox"/> Tacrolimus + Prednisona <input type="checkbox"/> Tacrolimus + Sirolimus <input type="checkbox"/> Tacrolimus + Ciclosporina <input type="checkbox"/> Tacrolimus + MMF <input type="checkbox"/> Otro</p> <p>IMC pretrasplante _____ Kg/m²</p> <p>Síndrome metabólico pretrasplante <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p>IMC postrasplante inmediato _____ Kg/m²</p>	<p>IMC 6 meses postrasplante _____ Kg/m²</p> <p>Síndrome metabólico 6 meses postrasplante <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p>IMC 12 meses postrasplante _____ Kg/m²</p> <p>Síndrome metabólico 12 meses postrasplante <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p>IMC 2 años postrasplante _____ Kg/m²</p> <p>Síndrome metabólico 2 años postrasplante <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p>IMC 3 años postrasplante _____ Kg/m²</p> <p>Síndrome metabólico 3 años postrasplante <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p>
---	---

Síndrome metabólico

postrasplante inmediato

- Si
- No

IMC 3 meses postrasplante

_____Kg/m²

Síndrome metabólico 3 meses

Postrasplante

- Si
- No

IMC 4 años postrasplante

_____Kg/m²

Síndrome metabólico

4 años postrasplante

- Si
- No

IMC 5 años postrasplante

_____Kg/m²

Síndrome metabólico 5 años

postrasplante

- Si
- No