

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA



PROGRAMA DE DOCTORADO
040 F CIRUGÍA Y SUS ESPECIALIDADES

TESIS DOCTORAL

“ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES
OBESOS SOMETIDOS A TRASPLANTE
HEPÁTICO”

Rodrigo Torres-Quevedo Quevedo

Directores:

José Luis Ponce Marco

Ángel Moya Herraiz

Marina Berenguer Haym

2015

JOSÉ LUIS PONCE MARCO, Catedrático de Medicina de la Universidad de Valencia, ÁNGEL MOYA HERRAIZ, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, y MARINA BERENGUER HAYM, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona

CERTIFICAN:

Que la presente tesis, titulada “ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO”, ha sido realizada por D. Rodrigo Torres-Quevedo Quevedo bajo nuestra dirección y reúne, en nuestro criterio, méritos suficientes para que su autor pueda obtener con ella el grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia.

Y para que conste, firmamos el presente certificado en Valencia a 26 de octubre de dos mil quince.

fdo. José Luis Ponce Marco

fdo. Ángel Moya Herraiz

fdo. Marina Berenguer Haym

A Mónica Alejandra, mi compañera de vida y

A Arantza Francisca, mi querida y adorada hija,

Quiero expresar mis agradecimientos a:

- *Dr. José Mir Pallardó, quién me acogió desde el inicio de mi formación y entrenamiento quirúrgico en la cirugía hepatobiliopancreática y trasplante hepático. Siempre me motivó a continuar con mi formación quirúrgica y académica, y de manera especial a realizar y culminar el programa de doctorado.*
- *Dr. Ángel Moya Herraiz, un gran compañero de trabajo, amigo y tutor durante mi entrenamiento quirúrgico y desarrollo de esta tesis.*
- *Dr. José Luis Ponce Marco, a quien conocí en el transcurso del programa de doctorado, quién sin duda alguna fue un valioso aporte y gran apoyo para culminar mi tesis doctoral.*
- *Dra. Marina Berenguer Haym, excelente profesional médico, buena amiga y compañera, siempre me aconsejó y ofreció su ayuda incondicional hasta finalizar este programa y mi tesis.*
- *Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático del Hospital Universitario La FE, ya que fueron mis compañeros y amigos durante los más de tres años que duró mi entrenamiento médico-quirúrgico, con ellos compartí uno de los momentos más importantes de mi vida y fueron un constante apoyo hasta el final de mi formación.*
- *Todas aquellas personas que logré conocer en estas tierras valencianas, y que en la actualidad son mis amigos y ocupan un lugar importante en mis recuerdos.*
- *y finalmente, mi Familia, a mi gran compañera de vida Mónica Alejandra y mi querida hija Arantza Francisca, ya que sin el apoyo de ellas, su compañía, comprensión y ánimo, no hubiese logrado culminar mi programa de formación y tesis doctoral.*

Índice general

ÍNDICE GENERAL

Índice	5
Índice de tablas	9
Índice de Figuras	12
Abreviaturas	13

<u>Índice.</u>	Página
Introducción	15
<u>Capítulo 1.</u> Marco teórico	19
1.1. La obesidad: un impacto de salud con un gran impacto social	20
1.1.1. Etiología de la obesidad	20
1.1.2. El índice masa corporal	21
1.1.3. Diagnóstico y clasificación de obesidad	22
1.1.4. Epidemiología de la obesidad	24
1.1.5. Valoración clínica de la obesidad	25
1.1.6. Morbilidad y mortalidad asociada a la obesidad	25
1.1.7. Costos económicos de la obesidad	29
1.1.8. Criterios de intervención terapéutica y pautas de tratamiento	30
1.2. Trasplante hepático ortotópico	35
1.2.1. Evolución histórica y estado actual del trasplante hepático	35
1.2.2. Indicaciones de trasplante hepático	37
1.2.3. Momento adecuado para realizar el trasplante hepático	43
1.2.4. Contraindicaciones de trasplante hepático	48
1.2.5. Inmunosupresión en el trasplante hepático	52
1.2.6. Postoperatorio inmediato del trasplante hepático	54
1.2.7. Complicaciones precoces y tardías del THO	55

<u>Capítulo 2.</u> Fundamentos de la tesis:	67
2.1. La obesidad y su rol en cirugía general.	68
2.2. Trasplante de órganos sólidos en pacientes obesos	70
2.3. Obesidad y trasplante hepático ortotópico	72
<u>Capítulo 3.</u> Pregunta de investigación, hipótesis y objetivos	74
3.1. Pregunta de investigación	75
3.2. Hipótesis	76
3.3. Objetivos	76
<u>Capítulo 4.</u> Material y método	77
4.1. Diseño de investigación	78
4.2. Población objeto del estudio	78
4.3. Muestra	78
4.4. Cálculo de tamaño de muestra	78
4.5. Criterios de selección	79
4.6. Manejo de datos y tiempo de seguimiento de las cohortes	80
4.7. Definición de variables	80
4.8. Registro de variables analizadas	82
4.9. Plan de análisis y metodología estadística	91
<u>Capítulo 5.</u> Resultados	93
5.1. Estudio descriptivo de la muestra	94
5.1.1. Población de estudio y muestra	94
5.1.2. Características demográficas de los individuos	94
5.1.3. Riesgo cardiovascular de los individuos previo al THO	95
5.1.4. Causas de THO y estado de la enfermedad hepática	96
5.1.5. Características de los donantes	97
5.1.6. Variables relacionadas con la intervención quirúrgica	98
5.1.7. Variables relacionadas con el postoperatorio	98

5.1.8. Medicamentos inmunosupresores	99
5.1.9. Riesgo cardiovascular un año después del THO	100
5.1.10. Riesgo cardiovascular a cinco años del THO	101
5.1.11. Patrón y gravedad de la hepatitis C recurrente tras un año del THO	101
5.2. Análisis bivariado entre “casos” y “controles”	103
5.2.1. Características demográficas de los individuos	103
5.2.2. Riesgo cardiovascular previo al THO	103
5.2.3. Causas de THO y estado de la enfermedad hepática	104
5.2.4. Características de los donantes	105
5.2.5. Características de la intervención quirúrgica	106
5.2.6. Morbilidad y mortalidad postoperatoria en ambos grupos de estudio	107
5.2.7. Inmunosupresión	109
5.2.8. Riesgo y enfermedad cardiovascular tras un año del THO	109
5.2.9. Riesgo y enfermedad cardiovascular después de cinco años del THO	111
5.2.10. Patrón y gravedad de la hepatitis C recurrente	114
5.3. Análisis de supervivencia	115
5.3.1. Supervivencia global de la muestra	115
5.3.2. Causas de muerte a un año del trasplante	116
5.3.3. Causas de muerte a cinco años del trasplante	117
5.3.4. Análisis de supervivencia entre casos y controles	117
5.3.5. Causas de muerte en casos y controles a un año del trasplante	119
5.3.6. Causas de muerte en casos y controles a un año del trasplante	121
5.3.7. Análisis univariado de la supervivencia actuarial de los pacientes	122
5.3.8. Análisis multivariado de la supervivencia actuarial de los pacientes	127
<u>Capítulo 6. Discusión</u>	129
6.1. Prevalencia de obesidad en receptores de trasplante hepático	130
6.2. Características de obesos y no obesos, antes y durante el trasplante	131

6.3. Morbilidad y mortalidad postoperatorio en pacientes obesos	134
6.4. Obesidad y riesgo cardiovascular antes y después del trasplante	135
6.5. Gravedad de hepatitis C recurrente en sujetos obesos trasplantados	137
6.6. Supervivencia de individuos obesos sometidos a trasplante hepático	138
<u>Capítulo 7. Conclusiones</u>	142
Bibliografía	144

<u>Índice de tablas.</u>	Página
1. Criterios SEEDO para definir obesidad en grados según IMC en adultos	23
2. Criterios de intervención terapéutica en función del índice de masa corporal	31
3. Indicaciones de trasplante hepático ortotópico en adultos	37
4. Clasificación UNOS para pacientes mayores de 18 años	44
5. Clasificación de Child-Pugh	44
6. Fórmula matemática para el cálculo de la puntuación MELD	46
7. Procesos y/o enfermedades no contempladas por el sistema MELD	47
8. Contraindicaciones absolutas y relativas de trasplante hepático ortotópico	49
9. Agentes inmunosupresores utilizados en trasplante hepático	53
10. Toxicidad de los agentes inmunosupresores	53
11. Factores pronósticos en la evolución del trasplante hepático	54
12. Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones quirúrgicas	88
13. Índice de actividad histológica según clasificación de Knodell	90
14. Características generales de los individuos antes del THO	94
15. Riesgo cardiovascular antes del THO	96
16. Enfermedad cardiovascular antes del THO	96
17. Causas de THO y estado de gravedad de la enfermedad hepática	97
18. Características generales de los donantes	97
19. Características de la intervención quirúrgica	98
20. Complicaciones intraoperatorias	98
21. Complicaciones postoperatorias, según la clasificación de Clavien-Dindo	99
22. Causas de muerte en el postoperatorio	99
23. Inmunosupresión al alta hospitalaria	100
24. Obesidad, riesgo cardiovascular tras un año del THO	100
25. Enfermedad cardiovascular tras un año del THO	100
26. Obesidad, riesgo cardiovascular tras cinco años del THO	101
27. Enfermedad cardiovascular tras cinco años del THO	101

28. Patrón y gravedad de la hepatitis C recurrente tras un del THO	102
29. Características generales de obesos y no obesos antes del THO	103
30. Riesgo y enfermedad cardiovascular, en obesos y no obesos, antes del THO	104
31. Tipo de enfermedad cardiovascular, en obesos y no obesos, antes del THO	104
32. Causas de THO en obesos y no obesos	105
33. Gravedad de la enfermedad hepática, en obesos y no obesos	105
34. Características generales de los donantes, en obesos y no obesos	106
35. Características de la intervención quirúrgica, en obesos y no obesos	107
36. Complicaciones intraoperatorias, en obesos y no obesos	107
37. Morbilidad y mortalidad postoperatoria, en obesos y no obesos	108
38. Complicaciones postoperatorias, en obesos y no obesos	108
39. Causas de mortalidad postoperatoria, en obesos y no obesos	108
40. Inmunosupresión al alta hospitalaria de obesos y no obesos	109
41. Obesidad previa y un año después del THO	110
42. Obesidad, riesgo y enfermedad cardiovascular tras un año del THO	111
43. Tipos de enfermedad cardiovascular tras un año del THO	111
44. Obesidad previa y cinco años después del THO	112
45. Obesidad, riesgo y enfermedad cardiovascular tras cinco años del THO	113
46. Tipos de enfermedad cardiovascular tras cinco años del THO	113
47. Patrón y gravedad de hepatitis C recurrente, en obesos y no obesos	114
48. Grado de actividad histológica	114
49. Estadio de fibrosis del injerto hepático	115
50. Supervivencia actuarial de los individuos trasplantados	115
51. Causas de muerte durante el primer año del THO	116
52. Causas de muerte durante los 5 años del THO	117
53. Tiempo de seguimiento de casos y controles	118
54. Tiempo de supervivencia de casos y controles	119
55. Supervivencia actuarial de individuos obesos trasplantados	119

56. Supervivencia actuarial de individuos no obesos trasplantados	119
57. Mortalidad a un año del trasplante en obesos y no obesos	120
58. Causas de muerte en obesos, durante el primer año del THO	120
59. Causas de muerte e no obesos, durante el primer año del THO	121
60. Mortalidad a un año del trasplante en obesos y no obesos	121
61. Causas de muerte en obesos, durante los primeros cinco años del THO	122
62. Causas de muerte en no obesos, durante los primeros cinco años del THO	122
63. Análisis univariado de supervivencia con variables demográficas de los sujetos	123
64. Análisis univariado de supervivencia con variables de riesgo cardiovascular	123
65. Análisis univariado de supervivencia con causas de THO	124
66. Análisis univariado de supervivencia con estado de la enfermedad hepática	125
67. Análisis univariado de supervivencia con características de los donantes	126
68. Análisis univariado de supervivencia con características de intervención quirúrgica	126
69. Análisis univariado de supervivencia con medicamentos inmunosupresores	127
70. Análisis multivariado de la función de supervivencia de los pacientes	128
71. Tasas de supervivencia a 1 y 5 años del THO según otros autores	140

Índice de figuras.

	Página
1. Prevalencia de obesidad por áreas geográficas y sexo. Estudio DORICA	24
2. Diagrama de flujo de selección de unidades de estudio	95
3. Curva de supervivencia actuarial de los individuos trasplantados	116
4. Curva de supervivencia actuarial de obesos y no obesos trasplantados	118

Abreviaturas.

ATP-III	Tercer panel de tratamiento de adultos (Adult Treatment Panel – III)
c-HDL	Colesterol de alta densidad (High density lipoprotein)
c-LDL	Colesterol de baja densidad (Low density lipoprotein)
c-VLDL	Colesterol de muy baja densidad (Very low density lipoprotein)
CBP	Cirrosis biliar primaria
CEP	Colangitis esclerosante primaria
CHC	Carcinoma hepatocelular
DORICA	Estudio de Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DMBC	Dietas de muy bajo contenido calórico
ECV	Enfermedad cardiovascular
ELTR	European Liver Transplant Registry (Registro Europeo de Trasplante Hepático)
FPI	Fallo primario del injerto
FRCV	Factores de riesgo cardiovasculares
g/dL	gramos / decilitros
HAI	Hepatitis autoinmune
HTA	Hipertensión arterial
HR	Hazard Ratio (Riesgo relativo temporal)
HPPP	Hipertensión porto-pulmonar
IDF	International Diabetes Federation (Federación Internacional de la Diabetes)
IHAG	Insuficiencia hepática aguda grave
IMC	Índice de masa corporal
INR	Índice normalizado internacional
IOTF	International Obesity Taskforce (Grupo Internacional de Trabajo en Obesidad)
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRC	Insuficiencia renal crónica
kcal	Kilocalorías
kg	Kilogramos
ln	Logaritmo natural
m ²	Metros cuadrados

mg/dL	miligramos / decilitros
mmHg	milímetros de mercurio
MELD	Model for end-stage liver disease (Modelo para enfermedad hepática terminal)
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease(Enfermedad del hígado graso no alcohólico)
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis (Esteato-hepatitis no alcohólica)
NIH	National Institutes of Health (Instituto Nacional de Salud)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONT	Organización Nacional de Trasplante
PBE	Peritonitis bacteriana espontánea
RAC	Rechazo agudo celular
RC	Rechazo crónico
RETH	Registro Español de Trasplante Hepático
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SHR	Síndrome hepato-renal
TARGA	Terapia antirretroviral de gran actividad
THO	Trasplante hepático ortotópico
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (Derivación intrahepática porto-sistémica, por vía transyugular)
U/L	Unidades por litro
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UNOS	United Network for Organ Sharing (Red Unida para el Intercambio de Órganos)
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

Introducción

Actualmente se define a la obesidad como la epidemia del siglo XXI por las dimensiones adquiridas a lo largo de las últimas décadas, y por su impacto en la morbilidad, mortalidad y utilización de los recursos en la salud¹. Aunque antes se consideraba un problema exclusivo de países desarrollados, la obesidad está aumentando progresivamente en los países en vías de desarrollo, sobre todo en el medio urbano, observándose un aumento de su prevalencia entre niños y adultos en muchos países del mundo². Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³, la obesidad afecta a más del 30% de la población de los Estados Unidos, y en España, según el estudio DORICA (Estudio de dislipemia, obesidad y riesgo cardiovascular)¹, se confirma que el 15,5% de la población adulta es obesa.

En las últimas dos décadas, ha habido un aumento dramático en la prevalencia de obesidad en los sujetos sometidos a trasplante hepático ortotópico (THO). Según los archivos de la UNOS (United Network for Organ Sharing)⁴, en los Estados Unidos, desde 1988 hasta 1996, el 16,8% de los receptores de THO tenían un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m². Años más tarde, la misma base de datos mostró que, desde el 2001 hasta el 2004, el 32,5% de los receptores de THO eran obesos⁵. Por tanto, se observa que en una década la prevalencia de obesidad en receptores de THO ha aumentado en un 93%⁶.

El impacto de la obesidad en los resultados del trasplante de órganos sólidos ha sido ampliamente estudiado. Los resultados, no obstante, son poco consistentes, aunque en general muestran una tendencia hacia una mayor tasa de complicaciones postoperatorias, tiempo de estancia hospitalaria y mayores costos hospitalarios en los receptores obesos frente a los no obesos⁷⁻¹⁹. Por otra parte, se ha demostrado que los pacientes con diabetes mellitus (DM) o enfermedad coronaria, ambos comúnmente asociadas a la obesidad, tienen aproximadamente un 40% más de probabilidad de fallecer

durante los primeros 5 años después del THO en comparación con los no diabéticos o los que no presentan enfermedad coronaria^{20,21}.

La obesidad mórbida se asocia a menudo con otras enfermedades concomitantes, tales como enfermedad cardiovascular (ECV), DM, dislipemias, síndrome metabólico, cáncer y enfermedad pulmonar restrictiva. En sujetos obesos trasplantados de riñón o hígado, las complicaciones cardiovasculares son una de las principales causas de mortalidad^{4,22,23}. Así, en la mayoría de las series de THO, las ECV constituyen la tercera causa más frecuente de muerte después del trasplante, quedando sólo por detrás de la recurrencia de la enfermedad primaria y del rechazo crónico (RC)²⁴⁻²⁸. Se ha estimado que entre el 2% y el 24% de los pacientes morirán a causa de una ECV, si sobreviven más de 1 año después del THO^{24-26,29}. Además la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular, tales como hiperlipidemia, hipertensión arterial (HTA) y DM, también aumentan después del THO³⁰⁻³⁸. Aproximadamente un tercio de los pacientes sometidos a trasplante son obesos antes del THO, y un 25% adicional de los pacientes no obesos serán obesos en los 3 años siguientes al THO^{4,5,31}. En una serie, el síndrome metabólico estaba presente en el 58% de los pacientes trasplantados, y el riesgo de complicaciones cardiovasculares en este grupo fue mayor que en aquellos sin síndrome metabólico (30% frente a 8%, respectivamente)³².

Una de las causas más frecuentes de indicación de THO es la cirrosis secundaria al virus de la hepatitis C (VHC)^{39,40}. En pacientes inmunocompetentes, existe una asociación entre síndrome metabólico e historia natural de la hepatitis C con una progresión más agresiva de la fibrosis hepática en los pacientes con síndrome metabólico; es previsible encontrar la misma asociación en sujetos trasplantados. Hasta ahora existen pocos estudios que analicen la evolución de la hepatitis C recurrente en sujetos obesos trasplantados. Se sabe que la obesidad se asocia con inflamación, insulinoresistencia, esteatosis hepática, progresión a fibrosis y ausencia de respuesta al tratamiento con

interferón y ribavirina en sujetos inmunocompetentes⁴¹, y algunos estudios indican, que aproximadamente el 20% de los sujetos infectados por VHC son obesos^{41,42}. Además, es bien conocido que la reinfección por VHC es prácticamente universal, que se asocia con niveles altos de viremia en el contexto de la inmunosupresión, y curso más agresivo del daño hepático⁴³. El efecto de otros factores que determinan el patrón y la gravedad de la recurrencia del VHC, entre ellos la obesidad, son materia de debate e intensa investigación⁴⁴.

En consecuencia, los pacientes obesos suelen presentar muchos factores de riesgo que pueden explicar una mayor morbilidad, mortalidad y altos costes relacionados con el THO.

A pesar de existir estudios que describen la morbilidad y mortalidad en sujetos obesos, pocos han analizado la evolución a mediano y largo plazo posterior al THO, en términos de supervivencia del paciente, causas de muerte y evolución de los factores de riesgo cardiovascular. Tampoco se han publicado grandes series que analicen el patrón y gravedad de la recurrencia del VHC posterior al THO en sujetos obesos. Finalmente, pese a que España es uno de los países con mayor tasa de THO en el mundo, hasta la fecha no existen estudios españoles que analicen la evolución de los sujetos obesos sometidos a THO. Por todos estos motivos, el propósito de esta tesis es analizar la evolución de los sujetos obesos sometidos a THO, y más concretamente describir la supervivencia actuarial, las causas de muerte, el riesgo cardiovascular y la progresión de la hepatitis C recurrente en los sujetos obesos trasplantados por cirrosis secundaria a VHC.

Capítulo 1

Marco teórico

1.1. La obesidad: un problema de salud con un gran impacto social.

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, que suele iniciarse en la infancia o adolescencia, y cuyo origen corresponde a una interacción genética y ambiental o conductual. La obesidad se establece por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, lo que origina un balance energético positivo mantenido en el tiempo, el cual se caracteriza por una excesiva acumulación de grasa corporal y que se manifiesta por un exceso de peso y del volumen corporal⁴⁵⁻⁴⁸.

1.1.1. Etiología de la obesidad.

El peso y la composición corporal permanecen relativamente constantes, en el individuo adulto, por largos periodos de tiempo a pesar de las fluctuaciones cotidianas en la ingesta y gasto energético. Sin embargo, el desequilibrio continuo entre estas variables es lo que contribuye al desarrollo de la obesidad⁴⁸⁻⁵⁰. En este contexto, se puede decir que el control del peso corporal y la composición depende de un eje con tres componentes estrechamente relacionados entre sí: apetito, metabolismo de nutrientes y termogénesis, y depósitos grasos corporales^{50,51}.

a. Papel de la herencia en la obesidad. La predisposición genética para la obesidad se relaciona tanto con la ingesta como con el gasto calórico. Algunos hallazgos informan de mutaciones individuales que se asocian con obesidad, síndromes mendelianos en los que la obesidad es una manifestación clínica (Prader-Willi, Wilson-Turner, Bordet-Bield) y modelos animales con obesidad genética (animales transgénicos, animales genéticamente obesos o ensayos de cruzamiento con animales)⁵². Se sabe que hay genes implicados específicamente en el control de la ingesta o la regulación de la termogénesis, mientras que la expresión de algunos otros influencia diferentes vías de señalización que podrían afectar a la ecuación energética. Otros posibles mecanismos

fisiológicos a través de los cuales la susceptibilidad genética puede actuar, son una baja tasa de metabolismo basal, la disminución en la oxidación de macronutrientes, bajo contenido en masa magra, así como otros factores relacionados con la utilización de macronutrientes, o el perfil hormonal, incluyendo la sensibilidad a la insulina^{50,52}.

b. Factores dietéticos y metabólicos. El balance energético está determinado por la ingesta de macronutrientes, el gasto energético y la oxidación específica de los sustratos energéticos. Así, la ingesta de proteína e hidratos de carbono desencadena espontáneamente un potente ajuste de regulación de estos nutrientes, mientras que el balance lipídico está regulado de forma menos aguda y precisa⁵⁰.

c. Actividad física. El gasto energético puede influenciar el peso y la composición corporal a través de cambios en la tasa de metabolismo basal, en el efecto termogénico de los alimentos y en la demanda energética propia de la actividad física. De este modo, el sedentarismo constituye un importante factor de incremento en la prevalencia de la obesidad, aunque una menor respuesta termogénica a la ingesta y menores tasas de metabolismo basal también pueden tener un impacto sobre la ganancia de peso corporal⁵⁰.

1.1.2. Índice de Quetelet o Índice de Masa Corporal.

El IMC corresponde al cociente de dividir el peso corporal en kilogramos por la talla al cuadrado expresada en metros ($IMC = \text{kg}/\text{m}^2$)⁵³. Fue publicado por primera vez en 1835 por Quetelet, aunque un siglo más tarde, Keys y colaboradores⁵⁴, asignaron a esta relación el nombre de “índice de masa corporal”, y en 1985, gracias a los estudios de de Garrow y Webster⁵⁵, se comprobó que era un buen indicador de sobrepeso y obesidad.

Tanto el peso corporal como la talla del paciente al cuadrado, son variables que crecen con el correr del tiempo. De este modo, el IMC exhibe una curva bifásica en función de la edad, con un mínimo hacia los 5 años de edad y tendiendo a una función lineal en la madurez⁵³. Para obviar la utilización de una función matemática compleja y facilitar la interpretación del valor del índice en menores de 20 años, tanto clínicos como nutricionistas utilizan, para cada género, los gráficos que muestran las curvas de los percentiles de interés diagnóstico. Por tal razón, se recomienda el empleo del IMC como indicador de adiposidad corporal en los estudios epidemiológicos, realizados en población adulta entre los 20 y 69 años de edad⁵⁶.

1.1.3. Diagnóstico y clasificación de obesidad.

Clásicamente, se considera obesa a aquella persona cuyo peso excede el 120% de su peso teórico⁵⁷, y en función del porcentaje de grasa corporal, se puede definir como obeso a aquel sujeto que presenta un porcentaje de grasa corporal mayor al que se considera como normal (12% a 20% en varones y 20% a 30% en mujeres adultas)⁴⁵.

Aunque el IMC no es un excelente indicador de adiposidad en individuos con mucha masa muscular y en ancianos, es el más utilizado por la mayoría de estudios epidemiológicos y el más recomendado por diferentes sociedades médicas y organizaciones de salud para el uso clínico, por su reproducibilidad, facilidad de utilización y capacidad de reflejar la adiposidad en la mayoría de la población. Se acepta como punto de corte para definir obesidad, un IMC mayor o igual a 30 kg/m^2 , aunque también se han definido valores superiores al percentil 85 de la distribución de la población de referencia⁵⁷.

En 1996, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)⁵⁷ introdujo algunas modificaciones a los criterios para definir el grado de obesidad en adultos, rebajando el límite inferior del peso normal a un IMC de $18,5 \text{ kg/m}^2$, subdividiendo

la gama de sobrepeso en dos categorías e introduciendo un grado adicional de obesidad para aquellos pacientes con un IMC mayor o igual 50 kg/m² (tabla 1).

Tabla 1. Criterios SEEDO para definir obesidad en grados según IMC en adultos⁴⁵.

Categoría	Valores límite del IMC (kg/m²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso grado I	25,0 – 26,9
Sobrepeso grado II	27,0 – 29,9
Obesidad de tipo I	30,0 – 34,9
Obesidad de tipo II	35,0 – 39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0 – 49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	> 50,0

Según la distribución de grasa corporal, Bouchard⁵⁸ clasifica la obesidad en:

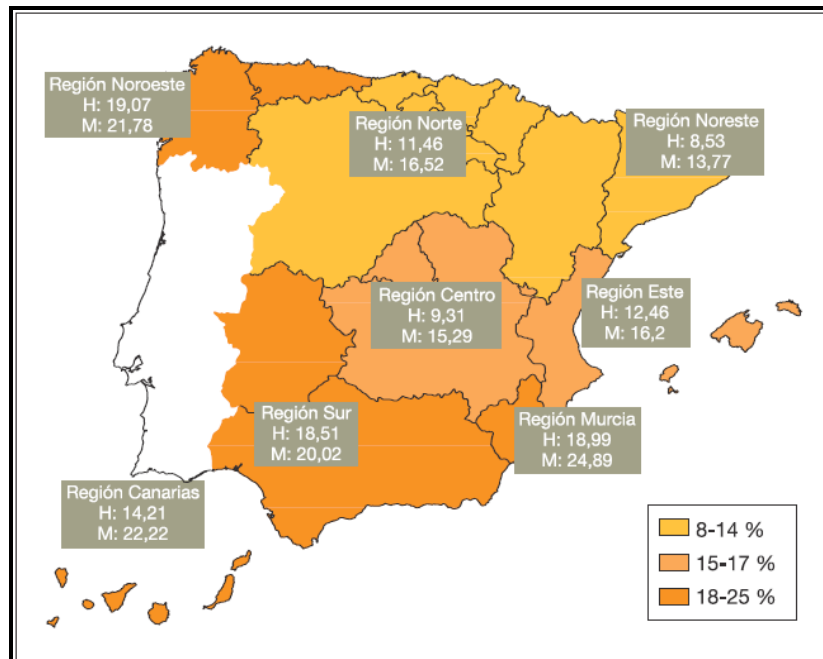
- a. Obesidad de distribución homogénea: caracterizada por un exceso de grasa corporal, sin que ésta predomine en un área anatómica concreta.
- b. Obesidad abdominal (androide): que se caracteriza por una excesiva acumulación de grasa en la región abdominal. Desde un punto de vista antropométrico, la obesidad es de tipo androide cuando el cociente cintura/cadera es superior a 1,0 en varones y a 0,9 en mujeres.
- c. Obesidad glúteo femoral (ginecoide): en este subgrupo, existe un exceso de grasa subcutánea a nivel glúteo femoral. La relación cintura/cadera es inferior a 1,0 en varones y a 0,9 en mujeres; y en casos dudosos, el índice cintura/muslo inferior a 1,6 en varones y 1,4 en mujeres, refuerza el diagnóstico de obesidad ginecoide.

1.1.4. Epidemiología de la obesidad.

El grupo internacional de trabajo en obesidad (Internacional Obesity Taskforce - IOTF) y la OMS han definido la obesidad como la epidemia del siglo XXI por las dimensiones adquiridas a lo largo de las últimas décadas y su impacto sobre la morbilidad, mortalidad, calidad de vida y gasto sanitario¹.

Según datos de la OMS, el año 2005 habían 400 millones de adultos obesos en el mundo y para el año 2015 se proyectaban aproximadamente 2.300 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad^{59,60}. En España, según el estudio DORICA, la prevalencia de obesidad en la población adulta es del 15,5%, siendo ésta más elevada en mujeres (17,5%) que en varones (13,2%), y registrándose una mayor proporción de obesos en las regiones del Noroeste, Murcia, Sur y Canarias (figura 1)¹.

Figura 1. Prevalencia de obesidad en España, por áreas geográficas y género.



1.1.5. Valoración clínica de la obesidad.

En la obesidad, como en cualquier otra enfermedad, es imprescindible la realización de una historia clínica completa. Se deben recoger los antecedentes familiares y personales de interés, realizar una anamnesis dirigida pormenorizada, profundizando en la evolución de la obesidad y recogiendo todos aquellos aspectos de interés en cuanto a la alimentación y los hábitos de vida del paciente. La exploración física debe estar dirigida a observar la presencia de signos de obesidad secundaria (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hiperinsulinismo, hipogonadismo, síndrome de ovarios poliquísticos) y de consecuencias de la propia obesidad (signos de insuficiencia cardíaca, dislipemia, DM, HTA)⁴⁵.

Para evaluar la adiposidad global y regional, se debe determinar peso, talla, IMC y perímetro de cintura del paciente. El perímetro de cintura es un mejor indicador, que la relación cintura/cadera, para evaluar grasa visceral (y de sus cambios con la pérdida de peso) y riesgo cardiovascular⁶¹.

1.1.6. Morbilidad y mortalidad asociada a la obesidad.

La obesidad se asocia a muchas alteraciones de salud, entre las que destacan DM, HTA, dislipemia, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, colelitiasis, osteoartritis, insuficiencia cardíaca, síndrome de apnea del sueño, algunos tipos de cáncer, alteraciones menstruales, esterilidad y alteraciones psicológicas. Además (especialmente la visceral) confiere un aumento en el riesgo de mortalidad por patologías cardiovasculares, cáncer o DM⁶¹.

a) Síndrome metabólico. Este síndrome corresponde a un conjunto de factores de riesgo asociados a obesidad, tales como resistencia a la insulina, dislipemia e HTA. Si bien la patogénesis del síndrome metabólico y de cada uno de sus componentes es compleja, la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina son consideradas los ejes centrales del

síndrome, de este modo, el Tercer Panel de Tratamiento de Adultos (ATP- III, Adult Treatment Panel) y la Federación Internacional de la Diabetes (IDF: International Diabetes Federation) proponen para su diagnóstico valorar el perímetro de cintura, las cifras de glucosa en ayunas, triglicéridos y fracción HDL de colesterol en plasma, y los niveles de tensión arterial sistólica y diastólica del paciente^{62,63}. Finalmente, el síndrome metabólico puede ser considerado como una entidad clínica especial, ya que confiere un alto riesgo de enfermedad cardiovascular y/o de DM^{45,64}.

b) Alteraciones metabólicas. Las principales alteraciones metabólicas de los obesos son aquellas que se relacionan con anomalías lipídicas y la resistencia a la insulina. En cuanto a las alteraciones lipídicas, se observa un aumento de triglicéridos y colesterol total (principalmente aumento de c-VLDL y c-LDL), adquiriendo un perfil lipídico aterogénico y el consecuente aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Por otra parte, cuando el IMC es mayor a 27,8 kg/m² en varones y 27,3 kg/m² en mujeres, el riesgo de desarrollar DM es 2,9 veces mayor que en la población no obesa⁶⁵.

c) Alteraciones respiratorias. Es frecuente la disfunción pulmonar, en especial en la posición de supino. Existe un descenso de la capacidad de expansión pulmonar y una alteración en la musculatura respiratoria por depósito de grasa subcutánea y aumento del trabajo respiratorio. De este modo, se tiende a ventilar exclusivamente los campos aéreos superiores y, sin embargo, se hallan mejor perfundidos los campos aéreos inferiores, lo que traduce una alteración de la ventilación-perfusión y la consiguiente hipoxemia. Además, en los pacientes muy obesos, aumenta fundamentalmente la hipoventilación, que unido a la hipoxemia, desarrolla el síndrome de Pickwick con retención de dióxido de carbono⁶⁶.

d) Alteraciones cardiovasculares. Los factores de riesgo primarios para la ECV incluyen el cociente cintura/cadera elevado (obesidad abdominal), circunferencia de la cintura mayor

de lo normal (obesidad visceral), resistencia a la insulina (con hiperinsulinismo), dislipemia y DM.

- Cardiopatía isquémica: la obesidad, especialmente de tipo visceral, se asocia con un estado dislipémico que exacerba una predisposición genética a la enfermedad coronaria.

La dislipemia, en combinación con el aumento de la demanda que la obesidad impone al corazón para aportar sangre a los órganos periféricos y a sí mismo, explica el riesgo elevado de cardiopatía isquémica en estos pacientes⁶⁷.

- Hipertensión arterial: el 16% de los obesos son hipertensos y los datos epidemiológicos muestran una relación directa entre obesidad androide, hiperinsulinemia e HTA. La combinación de obesidad e HTA conduce a un engrosamiento de la pared ventricular con un mayor volumen cardíaco y así a una mayor posibilidad de fallo cardíaco⁶⁸.

- Accidente cerebrovascular: la obesidad, sobretodo visceral, también se ha relacionado con los accidentes cerebrovasculares, aunque esta relación no es tan consistente como la que existe entre obesidad y DM o entre obesidad e HTA, debido a otras variables que interfieren en la obtención de conclusiones⁶⁹.

- Hipertrofia ventricular izquierda, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva y muerte súbita: con la obesidad puede alterarse el metabolismo de los cationes celulares y originar variaciones en la respuesta vascular que conllevan a mayor resistencia vascular. Estas variaciones promueven adaptaciones estructurales del corazón que se caracterizan por la hipertrofia concéntrica y excéntrica del ventrículo izquierdo. La hipertrofia es la base del desarrollo de la insuficiencia cardiaca congestiva y de las arritmias cardíacas, que pueden explicar la alta tasa de muerte súbita cardiaca en estos pacientes⁷⁰.

e) Alteraciones tumorales. Los pacientes obesos tienen un riesgo aumentado de desarrollar ciertos tumores⁷¹. En general, en mujeres aumenta la incidencia de carcinomas de vesícula y vías biliares, mama, ovario, cuello uterino y endometrio, y en varones las de cáncer de recto y próstata.

f) Alteraciones articulares. La prevalencia de osteoartritis está significativamente elevada en la población obesa⁷². Las lesiones que afectan a rodillas y tobillos pueden estar asociadas con el grado de exceso de peso corporal. No obstante, la aparición de osteoartritis en otras articulaciones, que no soportan peso, sugiere que hay otros componentes de la obesidad que alteran el cartílago y el metabolismo óseo independientemente del peso⁷².

g) Alteraciones digestivas. Las alteraciones digestivas pueden ser: reflujo gastroesofágico, esteatosis, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD – nonalcoholic fatty liver disease), esteatohepatitis no alcohólica (NASH - nonalcoholic steatohepatitis – NASH) y colelitiasis^{73,74}. En la NASH, la grasa se acumula en el citoplasma de los hepatocitos, formando vesículas de triglicéridos, y en ocasiones se acompaña de un infiltrado inflamatorio lobular y portal, necrosis y abalonamiento de los hepatocitos con eventuales cuerpos de Mallory, fibrosis perisinusal e incluso cirrosis.

h) Alteraciones renales. Las alteraciones renales que se han relacionado con la obesidad son: HTA, litiasis renal, incontinencia urinaria y glomerulopatía. La HTA unida a obesidad puede iniciar una alteración de la función renal, ya que existe un aumento del depósito de células intersticiales y de matriz extracelular entre los túbulos, produciendo una mayor presión hidrostática intersticial y mayor reabsorción tubular de sodio, de este modo el aumento del flujo renal y de la filtración glomerular aumenta la albuminuria y el daño renal⁷⁰. Por otra parte, en los últimos años se ha descrito la existencia de una afección renal ligada a la obesidad y consistente en la glomerulomegalia sola o acompañada de glomérulo esclerosis. Clínicamente se asocia a proteinuria unida o no a insuficiencia renal, con poca incidencia de síndrome nefrótico. Generalmente el curso es benigno y en general los pacientes están siendo tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina⁷⁵.

i) Alteraciones psicológicas. Los individuos obesos presentan una limitación en su calidad de vida debido a la astenia y a la dificultad de movimientos. Además, reaccionan ante la sociedad con un descenso en su autoestima, mayor ansiedad, depresión, hostilidad y culpabilidad⁷⁶.

j) Mortalidad. La elevada cantidad de grasa corporal total, los depósitos de grasa central (grasa visceral) y la ganancia excesiva de peso, se asocian con un riesgo aumentado de mortalidad. En el estudio de Lindsted y colaboradores⁷⁷, se realizó el seguimiento a una cohorte de 8.800 sujetos, y observaron que aquellos que presentaban un IMC mayor de 27,5 kg/m² tenían un riesgo de fallecer por cualquier causa dos veces mayor que aquellos con un IMC menor de 22,3 kg/m², y que este riesgo aumentaba a tres veces cuando la causa de muerte era secundaria a una enfermedad coronaria.

1.1.7. Costes económicos de la obesidad.

Los costes de cualquier enfermedad dependen del número de personas afectadas, del tipo de recursos que consumen para diagnosticarla y tratarla, y de las secuelas relacionadas con la incapacidad, o muerte, que genere. La obesidad es la enfermedad crónica más prevalente del mundo, actúa como factor de riesgo cardiovascular, e incrementa la morbilidad y la mortalidad de otras enfermedades dependiendo del grado en que se padezca según el IMC; por tanto, el coste secundario a la obesidad variará a tenor de la prevalencia, del límite de IMC considerado y del tipo de análisis utilizado.

En España, el coste de la obesidad supone el 7% del gasto sanitario. En 1995 ascendió a 2.049 millones de euros y en el 2002 se elevó a más de 2.507 millones de euros⁷⁸. Del total del coste sanitario secundario a obesidad, más de la tercera parte corresponde a enfermedades asociadas, principalmente DM, ECV, dislipemia y enfermedades músculo-esqueléticas. El resto se debe a la obesidad en sí misma y a su

repercusión sobre otras enfermedades, como diversos tipos de cáncer, alteraciones renales, hepáticas, respiratorias y otras⁷⁸.

Todavía más significativo es el análisis inverso, es decir, cuánto se reduciría el costo del tratamiento de una enfermedad si el paciente no fuera obeso. En este sentido algunos trabajos apuntan hasta a un ahorro aproximado del 10% y proporcional a la reducción del IMC⁷⁹.

1.1.8. Criterios de intervención terapéutica y pautas de tratamiento de obesidad.

Los objetivos terapéuticos de la pérdida de peso están dirigidos a mejorar o eliminar las comorbilidades asociadas a la obesidad y disminuir el impacto de las futuras complicaciones médicas relacionadas con el exceso de peso. Bajo estas premisas, los objetivos de pérdida de peso no deben centrarse en alcanzar el peso ideal, sino en conseguir pequeñas pérdidas de peso (entre un 5% a 10% del peso inicial) pero mantenidas a largo plazo. Las herramientas disponibles a nuestro alcance incluyen cambios en el estilo de vida (plan de alimentación, actividad física, modificación conductual) y la farmacoterapia. En casos de especial gravedad, y en individuos previamente bien seleccionados, tiene sus indicaciones la cirugía de la obesidad.

En el consenso SEEDO 2007, se establecen los criterios de intervención terapéutica y se proponen las pautas de tratamiento para la obesidad (tabla 2)⁴⁵.

a) Plan de alimentación. La restricción energética de 500 a 1.000 kcal/día respecto a la dieta habitual se traduce en una pérdida ponderal de 0,5 a 1,0 kg/semana, lo que representa un promedio de un 8% a 10% del peso corporal inicial a lo largo de 6 meses⁸⁰. El objetivo de este plan es mantener una reducción ponderal a largo plazo, por tanto el tratamiento dietético debe mantenerse de por vida.

Tabla 2. Criterios de intervención terapéutica en función del índice de masa corporal ⁴⁵.

IMC (kg/m ²)	Intervención	
18,5 – 21,9	No justificada.	Consejos sobre alimentación saludable y actividad física.
22,0 – 24,9	No justificada, salvo en caso de aumento superior a 5 kg/año y/o FRCV asociados.	Reforzar consejos sobre alimentación saludable. Fomentar la actividad física.
25,0 – 26,9	No justificada si el peso es estable, la distribución de la grasa es periférica y no hay enfermedades asociadas. Justificada si hay FRCV y/o distribución central de la grasa.	Consejos dietéticos. Fomentar la actividad física. Controles periódicos.
27,0 – 29,9	Objetivo: Pérdida del 5-10% del peso corporal.	Alimentación hipocalórica. Fomentar la actividad física. Cambios estilo de vida. Controles periódicos. Evaluar asociación de fármacos si no hay resultados tras 6 meses.
30,0 – 34,9	Objetivo: Pérdida del 10% del peso corporal, Control y seguimiento en unidad de obesidad si coexisten morbilidades graves.	Alimentación hipocalórica Fomentar la actividad física Cambios de estilo de vida Controles periódicos Evaluar asociación de fármacos si no hay resultados tras 6 meses
35,0 – 39,9	Objetivo: Pérdida > 10% del peso corporal, Control y seguimiento en unidad de obesidad.	Actuación terapéutica inicial similar al grupo anterior Si no hay resultados tras 6 meses: evaluar DMBC y/o cirugía bariátrica si hay comorbilidades graves.
≥ 40,0	Objetivo: Pérdida ≥ 20% del peso corporal, Control y seguimiento en unidad de obesidad.	Actuación terapéutica inicial similar al grupo anterior Si no hay resultados tras 6 meses: evaluar DMBC y/o cirugía bariátrica.

FRCV: Factores de riesgo cardiovasculares. DMBC: dietas de muy bajo contenido calórico.

b) Dietas de muy bajo contenido calórico (DMBC). Son aquellas que aportan entre 400 y 800 kcal/día, habitualmente en forma de preparados comerciales que puedan proporcionar las necesidades proteicas y todos los requerimientos de vitaminas y minerales. Se emplean bajo estricto control médico, por no más de 16 semanas, en pacientes con obesidad mórbida donde interesa reducir el peso de manera rápida, con el objetivo de disminuir el impacto de las comorbilidades asociadas sobre la calidad de vida del paciente⁸¹.

c) Plan de actividad física. La actividad física y el ejercicio son componentes en el manejo de la pérdida de peso, inexcusablemente junto a un plan de alimentación estructurado, ya que la práctica de ejercicio físico como forma aislada no parece tener un papel destacado

en la pérdida de peso⁸², aunque resulten incuestionables sus efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular y la salud en general.

d) Cambios de estilo de vida, tratamiento psicológico y psiquiátrico. Consiste en establecer una serie de técnicas o habilidades para modificar los patrones alimentarios, los niveles de actividad física, las falsas creencias que contribuyen al exceso de peso y, en definitiva, convencer al enfermo de los beneficios de adoptar un estilo de vida saludable⁸³.

e) Tratamiento farmacológico. La indicación del tratamiento farmacológico debe regirse por los siguientes criterios: no debe utilizarse como terapia aislada, sino de forma complementaria a las terapias básicas de plan de alimentación, actividad física y cambios en el estilo de vida; su indicación está limitada a pacientes con IMC mayor de 30 kg/m² o mayor de 27 kg/m² si se asocian comorbilidades mayores y cuando no se han alcanzado los objetivos de pérdida de peso únicamente con los cambios en el estilo de vida. En la actualidad se dispone de dos opciones farmacológicas aprobadas: orlistat (Xenical®) y sibutramina (Reductil®). El primero, es un potente inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática, impidiendo la hidrólisis de los triglicéridos provenientes de la dieta y reduciendo su absorción en un 30%, lo cual contribuye a desarrollar un balance calórico negativo⁸⁴. El segundo fármaco, es una amina terciaria que inhibe selectivamente la recaptación de noradrenalina y serotonina, produciendo una pérdida significativa de peso por aumento de la sensación de saciedad y disminución del apetito⁸⁵.

f) Productos alternativos no farmacológicos. Recientemente se han publicado revisiones sistemáticas sobre los suplementos de plantas para adelgazar⁸⁶, pero ninguna de estas sustancias ha demostrado eficacia y/o seguridad de empleo en el control del exceso de peso a medio o largo plazo, de modo que, considerando el riesgo/beneficio de estos productos con la información actualmente disponible, no se recomiendan en el tratamiento de la obesidad.

g) Tratamiento quirúrgico. Se sabe que la cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz, a largo plazo, respecto a otras medidas convencionales en el tratamiento de la obesidad mórbida, reduciendo de manera significativa la morbilidad asociada^{87,88}. Existe unanimidad en que las indicaciones de cirugía bariátrica deben quedar limitadas a sujetos con un IMC mayor de 40 kg/m² ó mayor de 35 kg/m² si presenta alguna morbilidad asociada a obesidad, asumiendo ciertos requisitos que permitan garantizar un éxito a largo plazo, tales como estabilidad psicológica y compromiso para el seguimiento por parte del paciente. No cabe duda, que esta alternativa terapéutica, compleja y no exenta de riesgos, debe cumplir con algunos requisitos mínimos que garanticen una baja tasa de morbilidad (menor a 10%) y mortalidad (menor a 1%)⁸⁹.

Actualmente, existen diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad mórbida, las cuales se pueden agrupar en 3 categorías: técnicas restrictivas, malabsortiva y mixtas. Las técnicas restrictivas (gastroplastia vertical anillada, banda gástrica ajustable y gastrectomía tubular), sólo estarían justificadas en casos muy seleccionados, cuando el paciente presenta un IMC entre 35 kg/m² y 40 kg/m², y tiene un alto nivel de comprensión para adaptarse a las exigencias que esta modalidad quirúrgica implica⁸⁹. Las técnicas malabsortivas, están indicadas en sujetos con un IMC mayor de 45 kg/m², ofreciendo buena calidad de vida, con pérdidas importantes de peso a largo plazo (70% a 85% del exceso de peso), pero con un coste metabólico importante originado por deficiencias nutricionales serias⁸⁹. Finalmente, las técnicas mixtas poseen un componente restrictivo y malabsortivo, y están representadas por el by-pass gástrico, que es actualmente la técnica de referencia en cirugía bariátrica. Esta técnica permite que el sujeto tenga una buena calidad de vida, con pérdidas notables de peso mantenidas a largo plazo (60% a 75% del exceso de peso)⁹⁰.

h) Otras opciones terapéuticas pueden ser el balón intragástrico o el marcapaso gástrico. El balón intragástrico, es una modalidad terapéutica que consiste en la colocación

endoscópica de un balón relleno de suero salino o aire en la cavidad gástrica, con la finalidad de reducir sensiblemente la capacidad para la ingestión de alimentos, permitiendo pérdidas de peso (15 a 20 kg) durante un período temporal de 6 meses⁹¹. La ausencia de datos disponibles a largo plazo, una vez retirado el balón y los posibles efectos secundarios y complicaciones descritas, relegan esta técnica a casos excepcionales, de aplicación limitada en el tiempo, donde han fracasado medidas intensivas dietéticas y farmacológicas y al mismo tiempo las opciones quirúrgicas pueden representar un riesgo no asumible por el paciente⁹². El marcapaso gástrico, es un electroestimulador bipolar, que se puede colocar mediante acceso laparoscópico en la capa seromuscular de la pared gástrica (en curvatura menor cerca del píloro), y que permite reducir la ingesta debido a una sensación de plenitud producida por retraso en el vaciamiento gástrico y/o alteraciones de la motilidad intestinal⁹³. En la actualidad, ante la escasez de evidencias clínicas sobre su efectividad, este tipo de terapéutica debe enmarcarse en el ámbito de los ensayos clínicos controlados.

1.2. Trasplante hepático ortotópico.

Desde un punto de vista terapéutico, el THO constituye uno de los cambios más importantes que se han producido en la hepatología de las últimas décadas⁹⁴, convirtiéndose en el tratamiento de elección de enfermedades hepáticas agudas o crónicas severas e irreversibles, para las cuales no existe un tratamiento alternativo eficaz⁹⁵⁻⁹⁸, permitiendo una calidad de vida mejor que la previa^{94,98}, y una supervivencia al año tras el THO del 80%⁹⁹⁻¹⁰¹.

A pesar de su innegable complejidad quirúrgica, el THO se ha convertido en una operación mayormente de rutina y al alcance de muchos profesionales que han completado un entrenamiento adecuado, lo que ha permitido un incremento progresivo del número de programas de trasplante y de los pacientes remitidos a estas unidades para su valoración como candidatos a THO^{97,98}. Desafortunadamente, pese a que también existe un aumento del número de órganos donados, este incremento no es suficiente para satisfacer la demanda de pacientes en listas de espera de trasplante¹⁰².

1.2.1. Evolución histórica y estado actual del trasplante hepático.

A mediados del siglo XX, muy pocos creían en el futuro del THO entre humanos. En los años 1955 y 1956, Cannon y Goodrich, publicaron los primeros intentos de THO en modelos experimentales, pero la verdadera historia comenzó en la década de los sesenta¹⁰³. El primer THO entre humanos, lo realizó Thomas Starzl el año 1963, interviniendo a un niño con el diagnóstico de atresia biliar, pero desafortunadamente el paciente falleció a las pocas horas después del trasplante, producto de graves problemas hemorrágicos¹⁰⁴. Cinco años más tarde, nuevamente Starzl y colaboradores¹⁰⁵, publican los primeros éxitos en este procedimiento, en una serie de pacientes que presentan una supervivencia mayor a un año tras el THO. Hasta fines de la década del 70, la supervivencia al primer año del trasplante era tan sólo de un 30%, pero a principios de los

años 80, junto con el inicio de una inmunosupresión basada en ciclosporina, se logró duplicar esta tasa¹⁰⁶.

En 1983, se realizó la primera conferencia de consenso del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH - National Institutes of Health), concluyendo que “el trasplante hepático ya no era un procedimiento experimental y, por tanto, merecía una aplicación más amplia en la práctica clínica”⁹⁵. Esta reunión dio inicio a la era moderna del THO y resultó en la creación de varios centros de trasplante alrededor del mundo.

Desde el año 1984, cuando se realizó el primer THO en España, hasta el momento actual, se ha producido un crecimiento notable de la actividad del trasplante debido al incremento de programas autorizados, aumento en la indicación de esta terapéutica y la ampliación de los criterios de aceptación de órganos tras la verificación de su viabilidad⁹⁴. En España, el año 2008 se realizaron 1.108 THO, alcanzando una cifra de 16.132 THO llevados a cabo desde 1984, lo que supone una tasa de 24,0 trasplantes hepáticos realizados por millón de habitantes, no superada por ningún otro país¹⁰². Según el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH)¹⁰¹, la supervivencia global del paciente (considerando todos los THO realizados desde el año 1984 hasta el año 2008), es del 84%, 72% y 61% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. Estos resultados han ido mejorando de forma significativa en función del año de realización del THO, siendo en la actualidad comparables a los del Registro Europeo de Trasplante Hepático (ELTR – European Liver Transplant Registry)⁹⁹ y a los de los equipos de Estados Unidos publicados por la agencia UNOS¹⁰⁰.

La indicación de THO también ha crecido de manera importante en los últimos 20 años, pasando de 600 nuevas inclusiones en lista de espera en 1989 a más de 2200 en el año 2010. Además, en los últimos años se ha evidenciado un incremento sostenido de la indicación de THO en pacientes mayores de 60 años, llegando a representar casi el 30% de los trasplantes realizados los últimos años¹⁰². También se aprecia el aumento de los

pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular (CHC); no obstante, las dos enfermedades más frecuentes son la cirrosis por VHC y la cirrosis alcohólica, que en los últimos años representan el 30% y 29% de las indicaciones, respectivamente^{44,101,102}.

1.2.2. Indicaciones de trasplante hepático.

El THO está indicado en enfermedades hepáticas progresivas, en las cuales no sean posibles otras medidas terapéuticas y en que la supervivencia esperada al año sea inferior a la que se conseguiría con el trasplante⁹⁴. Las principales enfermedades hepáticas susceptibles de ser tratadas con este trasplante se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Indicaciones de trasplante hepático ortotópico en adultos.

Enfermedad hepática crónica avanzada (cirrosis). No colestásica. <ul style="list-style-type: none">- Cirrosis viral (VHB, VHC).- Cirrosis alcohólica.- Cirrosis autoinmune Colestásica <ul style="list-style-type: none">- Cirrosis biliar primaria- Colangitis esclerosante primaria- Atresia biliar- Síndrome de Alagille- Fibrosis quística Enfermedades metabólicas. Causante de cirrosis: <ul style="list-style-type: none">- Déficit de alfa-1-antitripsina- Hemocromatosis- Enfermedad de Wilson- Tirosinemia- Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) Sin enfermedad hepática: <ul style="list-style-type: none">- Polineuropatía amiloidótica familiar- Hiperoxaluria- Defectos del ciclo de la urea. Tumores hepáticos <ul style="list-style-type: none">- Hepatocarcinoma (incluida variante fibrolamelar)- Hepatoblastoma- Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos- Hemangioendotelioma epiteloide Fallo hepático fulminante (de cualquier etiología): viral, metabólica, tóxica, vascular.
Otras enfermedades <ul style="list-style-type: none">- Enfermedades vasculares: síndrome de Budd-Chiari y enfermedad veno-oclusiva- Poliquistosis hepática- Enfermedad de Caroli- Miscelaneas (Hidatidosis hepática, adenomatosis hepática) Retrasplante hepático

A. Enfermedades hepáticas crónicas no colestásicas.

La cirrosis secundaria a una enfermedad crónica no colestásica es la causa más frecuente de indicación del THO en adultos, correspondiendo a más del 60% de todos los trasplantes realizados⁹⁶. Las tasas de supervivencia de estos pacientes a 1 y 5 años, son del 85% y 73% respectivamente¹⁰¹. Este grupo de enfermedades hepáticas terminales esta constituido por las hepatitis crónicas virales, hepatitis alcohólica y hepatitis autoinmune.

a) Cirrosis secundaria a infección crónica por VHC. Se estima que el 20% de los pacientes con infección crónica por el VHC desarrollan cirrosis. Aunque los pacientes con cirrosis compensada tienen una supervivencia del 80% a los 10 años, ésta desciende a menos del 50% a los 5 años una vez que la cirrosis se descompensa¹⁰⁷. En España, la cirrosis por VHC constituye la indicación más frecuente de THO (30% a 50%), con tasas de supervivencia a uno y cinco años de 82,5% y 67,4%, respectivamente^{101,102}.

b) Cirrosis secundaria a infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). La historia natural de la hepatitis B crónica es variable, y sólo algunos pacientes desarrollan un daño hepático progresivo a cirrosis y/o CHC. Los pacientes con cirrosis compensada presentan una supervivencia a 5 años del 84%, la cual disminuye significativamente a un 14% cuando la cirrosis se descompensa¹⁰². La cirrosis por VHB representa un poco menos del 10% de las indicaciones de THO en España, y presenta una supervivencia a 1 y 5 años en torno al 85% y 75%, respectivamente^{101,102}.

c) Cirrosis alcohólica. El alcohol es una causa muy frecuente de cirrosis en la mayoría de los países desarrollados. La abstinencia es el único tratamiento verdaderamente efectivo en la mayoría de los pacientes y se asocia con un aumento importante de la supervivencia incluso en pacientes con cirrosis establecida. En España, representa el 30% de las indicaciones de THO, con una supervivencia a 5 años superior al 75%¹⁰¹.

d) Hepatitis autoinmune (HAI). La HAI es una enfermedad de etiología desconocida que puede evolucionar con el tiempo hacia cirrosis e insuficiencia hepática. Constituye una causa poco frecuente de THO (2% de las indicaciones) y alcanza tasas de supervivencia superior al 90% a los 5 años en adultos^{101,102}.

B. Enfermedades hepáticas crónicas colestásicas.

Las enfermedades colestásicas crónicas constituyen el 5% a 10% de las indicaciones de THO en el adulto, siendo las enfermedades más representativas la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP). Según datos del RETH, la supervivencia a 5 años es del 88,6%¹⁰¹.

a) Cirrosis biliar primaria. Es una enfermedad crónica de etiología desconocida, caracterizada por la inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, que da lugar a un cuadro de colestasis crónica que puede evolucionar a cirrosis e insuficiencia hepatocelular. En general, la CBP tiene un curso prolongado, especialmente en las formas asintomáticas, con una esperanza similar a la de la población general; en cambio, las formas sintomáticas progresan generalmente de manera lenta y tiene una supervivencia media, desde el momento del diagnóstico, que varía entre 5 y 10 años⁹⁴. La CBP representa el 5% de las indicaciones de THO en España. Los resultados del THO por esta causa son excelentes, con tasas de supervivencia a 1 y 5 años de 89,5% y 85,7%¹⁰¹.

b) Colangitis esclerosante primaria. Se caracteriza por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibróticos del sistema biliar tanto intrahepático como extrahepático, que dan como resultado estenosis irregulares del sistema ductal, que progresan hacia la obliteración biliar y el desarrollo de una cirrosis de tipo biliar. Son frecuentes los episodios de colangitis y pueden aparecer también complicaciones derivadas del desarrollo de hipertensión portal⁹⁴. En la mayoría de los pacientes sintomáticos, la enfermedad tiene un

curso progresivo y evoluciona a insuficiencia hepática. La probabilidad actuarial de supervivencia a 7 años del diagnóstico es del 90% en los pacientes con un grado A de Child-Pugh, del 68% para el grado B y del 25% para el grado C⁹⁴. La CEP es una causa poco frecuente de THO en España (1,5% de las indicaciones de THO) y la supervivencia alcanzada a 1 y 5 años es del 87,0% y 80,7% respectivamente¹⁰¹.

C. Enfermedades Metabólicas.

Existe una variedad de enfermedades metabólicas que pueden progresar a una enfermedad hepática progresiva y cirrosis. En adultos, las más comunes son el déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson, hemocromatosis hereditaria y NASH. En España, las enfermedades metabólicas corresponden al 3,4% de todas las indicaciones de THO en adultos, con una supervivencia al año y 5 años del 86,6% y 77,0% respectivamente¹⁰¹.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico constituye la forma más común de enfermedad hepática en los países occidentales, afectando prácticamente a una de cada tres personas¹⁰⁸⁻¹¹⁰. La NASH corresponde a la forma progresiva del hígado graso no alcohólico, la cual puede conducir a una cirrosis y por tanto requerir de un THO¹¹¹. La prevalencia de NASH se ha estimado en torno a un 3% y 5% de la población general^{112,113}, y aproximadamente el 20% de ellos progresan a un cirrosis, incluso un tercio fallece a causa de complicaciones de la insuficiencia hepática¹⁰⁹. En el estudio de Bhagat y colaboradores¹¹⁴, se analizan las causas de muerte y supervivencia de pacientes sometidos a THO por NASH, en él se observa que la sepsis, con o sin fallo orgánico múltiple, es la causa más frecuente de mortalidad, seguido de los problemas cardiovasculares y tumores malignos, con una supervivencia actuarial a 1 y 5 años fue del 82% y 75% respectivamente.

D. Tumores hepáticos.

En España, según los registros de la Organización Nacional de Trasplante (ONT)¹⁰¹, los tumores hepáticos malignos constituyen el 22,5% de las indicaciones de THO en adultos, siendo la mayoría de ellos el CHC.

a) Carcinoma hepatocelular. Corresponde al tumor hepático maligno más frecuente y se asocia a cirrosis en la mayoría de las ocasiones. Los pacientes con hepatitis crónica secundaria al VHB o VHC y aquellos con hemocromatosis tienen un riesgo particularmente alto de desarrollar este tumor⁹⁴. En general, el pronóstico depende del estadio tumoral al momento del diagnóstico y del grado de insuficiencia hepática de la cirrosis que presentan casi todos los pacientes¹¹⁵. En España, el CHC supone un poco más del 20% de los THO realizados¹⁰¹, siendo la hepatopatía por VHC la enfermedad de base más frecuente¹¹⁵. Los mejores resultados del THO por CHC, se obtienen cuando se cumplen los criterios propuestos por Mazzaferro (“criterios de Milán”)¹¹⁶, es decir, cuando el CHC se presenta como nódulo único con diámetro menor de 5 cm ó hasta tres nódulos con un diámetro máximo de 3 cm cada uno de ellos. Siguiendo estos criterios, la supervivencia a 5 años es de 75%, similar a la de pacientes cirróticos sin CHC, y la tasa de recurrencia tumoral es baja (alrededor del 10%).

b) Colangiocarcinoma. Es un tumor maligno que se origina en el epitelio de los conductos biliares, distinguiéndose una variedad intrahepática (colangiocarcinoma periférico) y otra perihiliar (colangiocarcinoma central o tumor de Klatskin). La diferenciación del colangiocarcinoma intrahepático con el CHC puede ser, en ocasiones, difícil⁹⁴. El colangiocarcinoma representa menos del 1% de las indicaciones de THO en España, con resultados decepcionantes, ya que la supervivencia a 5 años es cercana al 25% y las tasas de recurrencia son muy elevadas, incluso en tumores pequeños. Aunque en términos oncológicos una tasa de supervivencia del 25% a 5 años puede ser aceptable, no se considera apropiado utilizar órganos para trasplante cuando la probabilidad de

supervivencia a 5 años sea inferior al 50%. Por tanto, en la actualidad, el colangiocarcinoma no es una indicación aceptable de THO, excepto en el contexto de ensayos o protocolos clínicos⁹⁴.

c) Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos. Los tumores neuroendocrinos son neoplasias de crecimiento lento, que frecuentemente dan metástasis al hígado, produciendo síntomas locales, derivados de la afectación hepática, y sistémicos, en relación con la liberación de hormonas a la circulación sistémica. El THO se ha utilizado como opción terapéutica paliativa en pacientes con metástasis hepáticas masivas y tumor primario reseccionado, siendo las indicaciones para trasplante la presencia de síntomas hormonales y el dolor no controlado médicamente. Los resultados con el THO son razonablemente buenos, con supervivencia a 5 años del 47%¹¹⁷.

E. Fallo hepático fulminante o Insuficiencia hepática aguda grave.

La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) es un síndrome infrecuente, de inicio y curso rápidamente progresiva, que suele afectar a personas jóvenes. Se produce por el fracaso de las funciones hepáticas y se caracteriza por la aparición de encefalopatía hepática y coagulopatía grave. Antes de la introducción del THO, la IHAG se asociaba a una elevada mortalidad (40% a 80%), principalmente por la presencia de complicaciones (edema cerebral y sepsis)⁹⁴.

En España, las causas más frecuentes de IHAG se relacionan con el VHB y con las reacciones por hipersensibilidad o idiosincrasia a fármacos. Representa el 5% de todas las indicaciones de THO y presenta una supervivencia a 5 años del 75%¹⁰¹.

F. Retrasplante hepático.

El deterioro funcional del injerto trasplantado, repercute en la supervivencia del injerto y del paciente, lo que obliga a considerar la realización de un retrasplante hepático.

La tasa de retrasplante oscila entre el 3% y el 24%^{118,119}, siendo en España cercana al 9%¹⁰⁹. Las causas más frecuentes de retrasplante son el fallo primario del injerto (FPI), trombosis de arteria hepática, RC del injerto y la recurrencia de la enfermedad. La supervivencia del retrasplante es significativamente menor que el THO primario, alcanzando tasas a 1 y 5 años del 66% y 42% respectivamente¹¹⁹.

1.2.3. Elección del momento adecuado para realizar el trasplante hepático.

Para valorar la necesidad de THO de un paciente en particular, se debe comparar la historia natural de la enfermedad hepática con la supervivencia esperada con el THO⁹⁶. En la práctica clínica, los métodos más utilizados para valorar el pronóstico de una enfermedad hepática incluyen modelos específicos (especialmente desarrollados para CBP y CEP), modelos generales (clasificación UNOS, Child-Pugh o el sistema MELD - *model for end stage liver disease* -), y el impacto de determinadas complicaciones específicas de la cirrosis en la supervivencia del paciente. En general, se acepta que el THO está indicado cuando la supervivencia esperable con este tratamiento es superior a la supervivencia de la enfermedad sin trasplante⁹⁸.

- a) Clasificación UNOS. Se trata de un esquema utilizado en Estados Unidos por el cual se establecen prioridades para recibir un injerto. Sin embargo, este sistema supone tan sólo una observación del nivel general de cuidados que un paciente requiere, y no corresponde a un sistema predictor de supervivencia en casos individuales (tabla 4)¹²⁰.

- b) Clasificación de Child-Pugh. La escala original, propuesta por Child y Turcotte¹²¹ el año 1964, y más tarde modificada por Pugh¹²², fue diseñada para estratificar el riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a una derivación quirúrgica porto-cava para descompresión portal (tabla 5).

Tabla 4. Clasificación UNOS para pacientes mayores de 18 años.

Estadio 1	Fallo hepático fulminante con expectativa de vida menor a 7 días. Se incluyen, además: - Disfunción primaria del injerto (menos de 7 días posterior al trasplante). - Trombosis aguda de arteria hepática (menos de 7 días posterior al trasplante). - Enfermedad de Wilson aguda descompensada.
Estadio 2-A	Hospitalizado en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por fallo hepático crónico con expectativa de vida menor a 7 días, con escore Child-Pugh mayor o igual a 10, y al menos uno de los siguientes cuadros clínicos: - Hemorragia activa de varices gastroesofágicas no controlable, - Síndrome hepatorenal, - Ascitis y/o hidrotórax hepático refractario, - Estadio 3 ó 4 de encefalopatía hepática.
Estadio 2-B	Requiere de cuidado médico permanente, sin necesidad de UCI, con escore Child-Pugh mayor o igual a 10, o un escore Child-Pugh mayor o igual a 7 y uno de los siguientes cuadros clínicos: - Hemorragia activa de varices gastroesofágicas no controlable, - Síndrome hepatorenal, - Peritonitis bacteriana espontánea, - Ascitis y/o hidrotórax hepático refractario.
Estadio 3	Requiere de cuidado médico permanente, con escore Child-Pugh mayor o igual a 7 y sin los factores considerados para el estadio 2-B.
Estadio 7	Paciente temporalmente inactivo.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Tabla 5. Clasificación de Child-Pugh.

Variable	1	2	3
Encefalopatía	Ausente	I – II	III – IV
Ascitis	Ausente	Moderada	Grave
Bilirrubina (mg/dl)			
(enfermedad no colestásica)	< 2	2 – 3	> 3
(colestásica crónica)	< 4	4 – 10	> 10
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Tiempo protrombina	< 4 segundos	4 – 6 segundos	> 6 segundo
Índice de Quick	> 50 %	30 – 50 %	< 30 %
(INR)*	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3

* INR: Índice normalizado internacional.

Estadio A: 5 – 6 puntos; B: 7 – 9 puntos; C: 10 – 15 puntos

Aunque esta clasificación nunca se ha validado formalmente como un modelo para valorar pronóstico, en la actualidad, es de gran utilidad para determinar el riesgo de mortalidad de pacientes con cirrosis hepática, en especial las de tipo parenquimatoso. De

esta forma, se sabe que más de un tercio de los pacientes en estadio C pueden fallecer al cabo de un año, y que por el contrario, los pacientes en estadio B y A tienen una probabilidad de supervivencia a 5 años del 80% y 90%, respectivamente¹²⁴, y por tanto el THO estaría indicado en los pacientes que presentan una puntuación de Child-Pugh mayor de 6 (estadio B o C)⁹⁸.

Sin embargo, tiene una serie de limitaciones¹²³, entre las que destacan la selección empírica de las cinco variables finales (concentración de albúmina y bilirrubina, actividad de protrombina, presencia de ascitis y encefalopatía), la equivalencia de la puntuación adjudicada a cada una de ellas o la utilización de puntos de corte arbitrarios. Se ha criticado también el “efecto techo” de las variables cuantitativas (por ejemplo sitúa en la misma categoría de gravedad a pacientes con niveles de bilirrubina de 4 mg/dl y 30 mg/dl), el carácter subjetivo de variables como la ascitis y encefalopatía, que pueden ser modificadas con el uso de diuréticos o lactulosa, respectivamente, y la ausencia de datos de gran importancia pronóstica, como la función renal o la peritonitis bacteriana espontánea.

c) Sistema MELD. El sistema, inicialmente diseñado en la Clínica Mayo con el fin de determinar el pronóstico a corto plazo en pacientes sometidos a una derivación porto-cava intrahepática (TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunts)¹²⁵, fue validado para predecir la mortalidad a corto plazo (3 meses) en pacientes con cirrosis avanzada¹²⁶. Corresponde a un modelo predictivo de mortalidad, basado en una fórmula matemática (tabla 6), que utiliza tres variables objetivas de uso clínico diario: bilirrubina total sérica, creatinina sérica y el índice normalizado internacional (INR)¹²⁵. Una modificación del sistema MELD, propuesto por la UNOS¹²⁷, es el que actualmente se utiliza en Estados Unidos para priorizar a los pacientes en lista de espera de THO.

Tabla 6. Fórmula matemática para el cálculo de puntuación MELD.

$A = 0,957 \times \ln \text{ creatinina (mg/dl)}$ $B = 0,378 \times \ln \text{ bilirrubina (mg/dl)}$ $C = 1,120 \times \ln \text{ INR}$
$\text{MELD} = 10 \times (A + B + C + 0,643)$
Modificación del sistema MELD según la UNOS. <ul style="list-style-type: none">- Los valores de laboratorio menor a 1,0 serán considerados como 1,0 para el cálculo del escore MELD.- El valor máximo de creatinina sérica será considerada como 4,0 mg/dl.- Sí el paciente se encuentra en terapia de hemodiálisis, el escore MELD será calculado con un valor de creatinina sérica de 4,0 mg/dl.

ln: logaritmo natural

El sistema MELD posee una serie de ventajas sobre la clasificación de Child-Pugh¹²³, ya que se basa en variables objetivas y seleccionadas mediante un método estadístico, y por que el sistema de puntuación es continuo, permitiendo una clasificación más precisa de los individuos. Sin embargo, también posee varias limitaciones (tabla 7), siendo la principal su escasa utilidad en pacientes con función hepática y renal conservadas (especialmente los pacientes con cirrosis compensada y CHC)⁹⁸.

De acuerdo al puntaje obtenido por el sistema MELD, se puede predecir la mortalidad de un paciente con cirrosis avanzada, de tal modo que la probabilidad de supervivencia a 3 meses con una puntuación MELD de 6 (valor mínimo esperado) y de 40 (valor máximo esperado) será de 99% y 11% respectivamente¹²⁷. En el estudio de Merion y colaboradores¹²⁸ quedó demostrado que aquellos pacientes trasplantados con puntuación MELD mayor o igual a 15 tienen una supervivencia significativamente mayor a

la de aquellos sin trasplante, y que por el contrario, el THO no ofrece beneficios sobre la evolución natural de la enfermedad hepática cuando la puntuación MELD es inferior a 15.

Tabla 7. Procesos y/o enfermedades no contempladas por el sistema MELD.

Ascitis
Síndrome de Budd-Chiari
Carcinoma hepatocelular
Fibrosis quística
Encefalopatía
Amiloidosis familiar
Síndrome hepatopulmonar
Enfermedad de Rendu-Osler-Weber
Hiperoxaluria primaria
Poliquistosis hepática
Hipertensión portopulmonar
Prurito intratable
Colangitis bacteriana recurrente
Hemorragia digestiva por hipertensión portal
Síndrome <i>small for size</i> postrasplante hepático

d) Modelos específicos. Para la evaluación de CBP, el modelo pronóstico de la Clínica Mayo, basado en determinadas variables (bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, edad y edema/ascitis), es el mejor validado para determinar su pronóstico^{129,130}. Por otra parte, se han construido varios modelos pronósticos para evaluar la CEP, utilizando las variables que se asocian con un mal pronóstico de esta enfermedad (edad, concentraciones plasmáticas de bilirrubina sérica, albúmina y enzimas hepáticas, hemorragia por varices de la hipertensión portal, estadio histológico avanzado y presencia de enfermedad inflamatoria intestinal)^{131,132}. Sin embargo, pese a la validez de estos modelos específico, no está bien establecido que éstos añadan una información superior a la obtenida con métodos más simples, como la clasificación de Child-Pugh¹³³.

e) Impacto de las complicaciones específicas de la cirrosis sobre la supervivencia. La aparición de complicaciones, tales como ascitis, hemorragia por varices de la hipertensión portal, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea (PBE) o el síndrome hepatorenal (SHR), tiene un impacto negativo en el pronóstico de los pacientes con cirrosis. La supervivencia a 5 años de pacientes que presentan cualquiera de estas complicaciones es significativamente inferior a la de aquellos que permanecen compensados clínicamente, siendo la PBE y el SHR tipo 1 las complicaciones que se asocian con peor pronóstico^{107,134-136}.

1.2.4. Contraindicaciones de trasplante hepático.

Una vez determinada la indicación de THO y que no hay otras alternativas terapéuticas disponibles, se debe evaluar si el paciente puede sobrevivir a la intervención quirúrgica y al postoperatorio inmediato; si será capaz de entender y seguir el régimen médico que se requiere después del THO; y finalmente, si tiene factores médicos, quirúrgicos o psicológicos que puedan comprometer gravemente su supervivencia o la del injerto⁹⁸.

Existe un consenso general respecto a cuales son las contraindicaciones absolutas de THO, pero no así a las contraindicaciones relativas. Una contraindicación relativa implica un pronóstico subóptimo, y por sí sola no influye en el resultado del THO; sin embargo, la suma de varias de ellas pueden comprometer el éxito del trasplante, y constituir entonces una contraindicación absoluta (tabla 8)^{94,96,97,106}.

a) Edad. No existe un consenso que defina cual es el límite máximo de edad para que un paciente pueda ser candidato a THO. Pese a ello, la mayoría de los centros de trasplantes establecen como límite los 65 años de edad, aunque también se aceptan a pacientes con edad entre 65 y 70 años, bien seleccionados y con poca o nula morbilidad asociada⁹⁸.

Tabla 8. Contraindicaciones absolutas y relativas de trasplante hepático ortotópico.

Absolutas	Relativas
Enfermedad cardíaca o pulmonar grave.	Edad avanzada (> 65 años).
Enfermedad neurológica grave.	Insuficiencia renal crónica.
Neoplasias extrahepática no controlada.	Hipertensión porto-pulmonar.
Enfermedad metastásica.	Replicación activa del VHB.
Hemangiosarcoma - Colangiocarcinoma	Peritonitis bacteriana espontánea o
Infección sistémica grave no controlada al momento del THO.	colangitis tratada a menos de 48
Trombosis extensa de eje esplenomesentérico.	horas del momento del trasplante.
Edema cerebral grave o fallo multiorgánico.	Infección por VIH.
Adicción activa a drogas o alcohol.	
Problemas sociales o psiquiátricos graves.	

b) Enfermedad extrahepática. La presencia de una enfermedad extrahepática grave e invalidante, no reversible con el THO, constituye una contraindicación absoluta⁹⁸.

- **Cardiopatías:** Se consideran como contraindicación absoluta para THO la enfermedad coronaria sintomática, la disfunción ventricular severa, la cardiomiopatía avanzada y una enfermedad valvular grave¹⁰⁶. La enfermedad coronaria conocida se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad perioperatoria (80% y 50%, respectivamente), y con una reducción de la supervivencia a largo plazo¹³⁷.
- **Hipertensión porto-pulmonar (HTPP).** Se presenta en el 2% a 4% de los pacientes con cirrosis hepática^{138,139}. La HTPP moderada (presión media de arteria pulmonar entre 35 mmHg y 45 mmHg) tienen una mortalidad perioperatoria del 50%, en cambio la HTPP grave (presión media de arteria pulmonar mayor de 45 mmHg) se asocia con un 100% de mortalidad¹⁴⁰. En función de estos datos, los pacientes con una presión media de arteria pulmonar mayor de 35 mmHg deben ser tratados con fármacos vasodilatadores pulmonares y tener una respuesta positiva a éstos antes de ser considerados como candidatos a THO.
- **Insuficiencia renal.** Una creatinina sérica elevada previo al THO es un factor pronóstico independiente de la aparición de insuficiencia renal postrasplante y se asocia con una reducción

en la supervivencia¹⁴¹. La insuficiencia renal aguda (IRA) relacionada con el SHR mejora por lo general después del THO y no parece tener un impacto negativo sobre la supervivencia a largo plazo¹⁴². Por el contrario, los sujetos con nefropatía crónica preexistente tienen una menor supervivencia y un mayor riesgo de requerir hemodiálisis en el postrasplante; por este motivo, el trasplante combinado hígado-riñón debe ser valorado como una opción terapéutica para estos pacientes¹⁴³.

c) Neoplasias extrahepáticas. Existen dos razones para excluir como candidatos a los pacientes con historia previa de una neoplasia extrahepática: la primera, es el impacto negativo del tratamiento inmunosupresor sobre la historia natural de la neoplasia y, en particular, sobre el riesgo de recidiva después del THO; y la segunda, es que no parece razonable ofrecer la opción del trasplante a alguien cuya expectativa de vida esté notablemente reducida por la neoplasia. La mayor parte de los centros exige un período libre de enfermedad de al menos 2 años desde la curación del tumor, y la extensión de este período a 5 años excluiría a la mayor parte de los pacientes que van a presentar recidiva tumoral⁹⁸.

d) Infecciones. La patología infecciosa que no se controla adecuadamente a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado, supone una contraindicación absoluta por el difícil control postrasplante secundario al tratamiento inmunosupresor⁹⁸.

La replicación activa del VHB, hasta hace poco, suponía una contraindicación absoluta para THO, por la alta tasa de reinfección del injerto y la mala supervivencia que conllevaba. En la actualidad, el tratamiento antes del trasplante con fármacos antivirales puede llegar a conseguir reducciones importantes o incluso la desaparición de los parámetros de replicación viral¹⁴⁴.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituía hasta hace pocos años una contraindicación absoluta para THO, pero esta situación ha cambiado por completo, gracias a que la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha permitido mejorar de forma significativa la historia natural de la infección por el VIH y la evolución postrasplante. Hasta el momento, los resultados del THO en pacientes infectados con VIH controlados con tratamiento antirretroviral son, a corto plazo, similares a los receptores VIH negativos¹⁴⁵.

e) Aspectos quirúrgicos. La contraindicación quirúrgica más frecuente al THO es la ausencia de un sistema venoso esplácnico viable bien por trombosis venosa portal o por transformación cavernomatosa de la vena porta. La trombosis aislada de la vena porta principal puede resolverse quirúrgicamente mediante trombectomía o mediante la realización de derivaciones; pero si se acompaña de una trombosis extensa del eje esplénomesentérico, el THO se asocia con un riesgo elevado de pérdida del injerto y de mortalidad perioperatoria¹⁴⁶.

f) Aspectos psicosociales. Son una de las causas más frecuentes de que el trasplante no se acompañe de resultados satisfactorios¹⁴⁷. De esta manera el THO requiere un soporte social y familiar adecuado que, de no estar presente, puede comprometer gravemente las posibilidades de éxito tras el trasplante⁹⁸.

Los trastornos psiquiátricos graves, deben ser valorados y controlados médicamente, con el fin de garantizar que el paciente va a comprender y cumplir con el tratamiento del trasplante¹⁴⁷. En aquellos pacientes con historia de abuso étílico, el cumplimiento de un período de abstinencia étílica mínimo de 6 meses es una exigencia aceptada por la mayoría de los centros antes de poder ser incluidos en lista de espera,

aunque no existe evidencia científica que apoye que el cumplimiento de este requisito garantice la abstinencia postrasplante¹⁴⁸.

1.2.5. Inmunosupresión en el trasplante hepático.

Los avances en el tratamiento inmunosupresor han jugado un papel importante en el éxito del THO. Por una parte, durante las tres últimas décadas se han desarrollado potentes fármacos inmunosupresores, lo que ha permitido disminuir la incidencia de rechazo del injerto; y por otra, una mayor flexibilidad a la hora de diseñar los regímenes inmunosupresores para los pacientes^{149,150}.

Los diversos fármacos y agentes biológicos utilizados como tratamiento inmunosupresor, actúan inhibiendo o disminuyendo la respuesta del sistema inmunitario a los antígenos del injerto, y se pueden clasificar según inhiban la síntesis de interleucina-2, impidan la unión de interleucina-2 con su receptor, bloqueen la señal intranuclear de proliferación celular, interfieran con la síntesis de los ácidos nucleicos, destruyan los linfocitos circulantes y los existentes en los órganos linfoides o actúen a varios niveles (tabla 9)¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

En la actualidad, a medida que disminuye la preocupación por el rechazo, la atención se dirige a reducir la morbilidad y la toxicidad asociada a estos fármacos, y por lo tanto, se debe buscar un equilibrio entre la máxima eficacia para evitar el rechazo y la mínima cantidad posible para evitar los efectos adversos de este tratamiento (tabla 10)¹⁴⁹.

Tabla 9. Agentes inmunosupresores utilizados en trasplante hepático.

- Inhibidores de la síntesis de interleucina-2 (inhibidores de calcineurina)
• Ciclosporina (Sandimmun neoral [®])
• Tacrolimus (Prograf [®])
- Agentes que bloquean la señal intracelular de proliferación (inhibidores mTOR)
• Sirolimus (Rapamune [®])
• Everolimus (Certicán [®])
- Agentes antimetabolitos
• Azatioprina (Imurel [®])
- Inhibidores de la síntesis de nucleótidos (purinas)
• Micofenolato mofetil (Cell-Sept [®])
- Anticuerpos antilinfocitarios (T o B)
• Policlonales: Globulina antitimocito equina (ATGAM [®]) Globulina antitimocito de conejo (Timoglobulina [®])
• Monoclonales: Anti-CD3 murino (OKT [®] 3) Anti-CD52 humanizado (Alemtuzumab [®]) Anti-CD20 (Rituximab [®])
- Anticuerpos monoclonales contra receptor de interleucina-2
• Anti-CD25 quimérico Basiliximab (Simulect [®])
• Anti-CD25 humanizado Daclizumab (Zenapax [®])
- Corticoesteroides
• Prednisona, Prednisolona
• Metilprednisolona

Tabla 10. Toxicidad de los agentes inmunosupresores.

Toxicidad	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirolimus / Everolimus	Micofenolato mofetil	Azatioprina	Esteroides
Nefrotoxicidad	++	++	No	No	No	No
Hipertensión	++	+ / ++	No	No	No	+++
Hiperlipemia	++	+	+++	No	No	++ / +++
Diabetes	+	++	No	No	No	++ / +++
Neurotoxicidad	+	+	No	No	No	No
Hematológica	No	No	++	+	++	No
Gastrointestinal	+	++	No	++ / +++	++	+
Hiperplasia gingival	++	No	No	No	No	No
Hirsutismo	++	No	No	No	No	+
Alopecia	No	+	No	No	+	No
Acné	+	No	No	No	No	++
Osteoporosis	++	+	No	No	No	+++

1.2.6. Postoperatorio inmediato del trasplante hepático.

El manejo postoperatorio depende en gran medida de la condición preoperatoria y de la calidad del órgano trasplantado, siendo el principal factor determinante de la recuperación del paciente, la función del injerto, aunque también influyen múltiples factores del donante, de la intervención quirúrgica y del propio receptor (tabla 11)^{152,153}.

Tabla 11. Factores pronósticos en la evolución del trasplante hepático.

<p>A. Relacionados con el donante:</p> <ul style="list-style-type: none">• Edad > 60 años.• Género femenino. <p>B. Relacionados con la intervención quirúrgica:</p> <ul style="list-style-type: none">• Duración de la intervención.• Uso de drogas inotrópicas.• Cantidad de fluidos perfundidos.• Politransfusión de derivados hematológicos.• Duración de isquemia caliente. <p>C. Relacionados con el receptor:</p> <ul style="list-style-type: none">• Estadio UNOS 1 ó 2.• Estadio C de Child-Pugh.• Puntuación MELD > 35• Presencia de DM, HTA, hiperlipidemias.• Obesidad severa.• Encefalopatía grado 4• Creatinina plasmática elevada.• Necesidad de soporte ventilatorio previo. <p>D. Relacionados con la etiología de la enfermedad:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fallo hepático fulminante.• Carcinoma hepatocelular.• Elevada carga viral del VHC. <p>E. Relacionados con la evolución postoperatoria:</p> <ul style="list-style-type: none">• Presencia de disfunción primaria del injerto.• Fracaso multiorgánico.• Soporte ventilatorio prolongado.• Complicaciones infecciosas.• Disfunción renal.• Estancia prolongada en Reanimación.• Tratamiento inmunosupresor.
--

Los puntos fundamentales del postoperatorio inmediato son estabilizar las funciones vitales del paciente, prevenir la infección y el rechazo del injerto, y detectar precozmente las complicaciones que puedan ensombrecer el pronóstico¹⁵³.

En general, se puede decir que un paciente trasplantado evoluciona correctamente sí se encuentra conciente, con un estado hemodinámico estable, en respiración espontánea, con función renal conservada, drenajes escasos y análisis bioquímicos en progresiva mejoría¹⁵⁴. De acuerdo a esta definición, algunos autores señalan que menos del 20% de los pacientes trasplantados no presentan complicaciones inmediatas y completan una estancia media en las Unidades de Reanimación de 1,7 días; en el resto de los pacientes, aparecen complicaciones que provocan la inestabilidad de uno o varios de los sistemas orgánicos, con una estancia media de 5,6 días en las Unidades de Reanimación y una mortalidad global de 9,6% en el postoperatorio inmediato^{154,155}.

1.2.7. Complicaciones precoces y tardías del THO.

Las principales complicaciones en el postoperatorio inmediato están relacionadas con problemas quirúrgicos, infecciones (bacterianas, fúngicas y virales), problemas del injerto (disfunción y rechazo) y alteraciones sistémicas (pulmonares, renales, cardiovasculares o neurológicas). La mayor dificultad es el diagnóstico diferencial de ellas, pues en muchos casos las manifestaciones clínicas son similares, y el tratamiento puede ser muy distinto, de manera que un error diagnóstico puede representar la pérdida del paciente.

A largo plazo, los distintos esquemas de inmunosupresión disponibles permiten un aumento de la supervivencia del injerto y del paciente, pero además aumentan el riesgo de desarrollar complicaciones secundarias a este tratamiento. Los problemas causados o potenciados por la inmunosupresión pueden ser: generales a cualquier inmunosupresor (infecciones oportunistas, tumores de novo, recidiva de enfermedad); o específicos a cada

medicamento inmunosupresor (HTA, DM, dislipemia, osteoporosis, mielotoxicidad y obesidad)¹⁵⁶.

a) Complicaciones quirúrgicas. En este grupo de complicaciones destaca la hemorragia postoperatoria y aquellas que afectan a la reconstrucción vascular y biliar. Mucho menos frecuente son las perforaciones de asas intestinales, oclusiones, evisceraciones y pancreatitis.

- Hemorragia postoperatoria. A pesar de los avances en la técnica quirúrgica y monitorización intraoperatoria de la coagulación, la hemorragia postoperatoria sigue siendo un problema importante, debido a su frecuencia (7% - 15%), mayor estancia hospitalaria, menor supervivencia del injerto y mortalidad. Además, supone una mayor transfusión de hemoderivados, lo que se relaciona con una mayor incidencia de infecciones y complicaciones respiratorias¹⁵⁷.
- Complicaciones arteriales. Son unas de las más graves, ya que pueden provocar la pérdida del injerto y del paciente. Su incidencia oscila entre un 2% y 15%, y se presenta como: trombosis, estenosis y pseudoaneurisma de arteria hepática^{118,119,157,158}.
- Complicaciones portales. Gracias a los avances en la técnica quirúrgica, la trombosis portal es una complicación poco frecuente (menos del 3%)^{146,159}. Otros problemas técnicos relacionados con la excesiva longitud, torsión o estenosis de la vena porta son menos habituales.
- Complicaciones venosas. Las complicaciones relacionadas con las anastomosis de la vena cava inferior son muy poco frecuentes (menor del 2%)¹⁵⁹ y están relacionadas con la técnica quirúrgica. Con la técnica quirúrgica del “*piggy back*” las complicaciones se localizan únicamente en la anastomosis de la vena cava suprahepática del hígado

donante y las venas suprahepáticas del receptor, condicionando a un síndrome de Budd-Chiari.

- Complicaciones biliares. A pesar de los avances técnicos, las complicaciones biliares continúan siendo el mayor problema del trasplante por la alta tasa de morbilidad postoperatoria que conllevan. Para la mayoría de los autores la incidencia se mantiene cercana al 30%^{157,160}. La fístula biliar suele presentarse durante la primera semana del trasplante y se localiza a nivel de la anastomosis o del punto de extracción del drenaje Kehr en el colédoco del receptor. La estenosis biliar es de aparición más tardía y suele presentarse a nivel de la anastomosis biliar.

b) Complicaciones infecciosas. La infección es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los receptores de THO. Más de dos tercios de estos pacientes presentan una infección durante el primer año del trasplante^{161,162}.

Después de un trasplante de órgano sólido, la cronología de las infecciones se presenta en tres períodos de tiempo diferentes¹⁶²: 1) período inicial, que se presenta entre la tercera y cuarta semana tras el trasplante y en el que hay un claro predominio de las infecciones producidas por bacterias nosocomiales; 2) período intermedio, en el que predominan las infecciones oportunistas como consecuencia del tratamiento inmunosupresor, y que se extiende desde el segundo hasta el sexto mes posterior el trasplante; 3) período tardío, que se inicia después del sexto mes del trasplante, en el que el número de infecciones se reduce de manera importante y en el que predominan las infecciones producidas por microorganismos comunitarios.

La susceptibilidad del paciente a la infección durante estos períodos está fuertemente influenciada por factores quirúrgicos, inmunosupresión y exposición a riesgos ambientales, y finalmente, a la dosis, duración y tipo de profilaxis¹⁶⁰.

c) Complicaciones relacionadas con el injerto hepático. La más importante es la disfunción primaria y el fallo primario del injerto (FPI), ambas consecuencias de la falta de recuperación de la actividad funcional del hígado trasplantado. Por otra parte, la reacción del sistema inmunológico del receptor frente a los antígenos del donante provocan el rechazo del injerto, el cual puede ser agudo (fundamentalmente por inmunidad celular) o crónico (secundario a una lesión inmunológica e isquémica del injerto).

- Disfunción primaria del injerto. Éste término hace referencia a todos los hígados que funcionan mal desde el postoperatorio inmediato, independientemente de que ello ocasione o no la muerte del paciente. Se distinguen dos grupos: “pobre función del injerto”, cuando el hígado logra mantener una función suficiente para evitar la muerte del paciente; y “no función primaria del injerto” o “fallo primario del injerto”, cuando el hígado no logra mantener con vida al paciente, a menos que sea retrasplantado. Si bien no existe uniformidad en la alteración de la coagulación y en las cifras de transaminasas, se considera FPI cuando las transaminasas son superiores a 1.000 U/L, el tiempo de protrombina es superior a 20 segundos (o el índice de Quick es menor de 50%) y la producción de bilis es menor de 100 ml/día^{163,164}. La incidencia del FPI oscila entre el 2% y 23%, constituyendo una causa importante de retrasplante hepático (10% a 30% de todas las causas de retrasplante) y de mortalidad tras el trasplante (5% a 30%)^{118,119,164}.
- Rechazo agudo. Es la forma más frecuente de rechazo tras el THO, presentándose entre el 25% a 70% de los pacientes durante el primer año postrasplante¹⁶⁵. Aunque la mayoría de los casos acontece entre la cuarta y sexta semana postrasplante, puede aparecer en cualquier momento, incluso más allá del primer año. Por ello, y porque en el rechazo agudo participa fundamentalmente la inmunidad celular, es preferible el término de rechazo agudo celular (RAC) al de rechazo agudo. No se ha encontrado correlación entre la incidencia de RAC y la supervivencia del injerto y del paciente.

Más aún, los episodios de RAC podrían tener un efecto positivo al favorecer el desarrollo de fenómenos de tolerancia del injerto^{165,166}.

- Rechazo crónico. El RC del injerto hepático puede definirse como una lesión inmunológica, habitualmente iniciada a partir de un RAC grave o persistente, que progresa hasta la necrosis del epitelio biliar y, finalmente, a la destrucción del conducto biliar interlobular, y una arteriopatía obliterante¹⁶⁷. Aunque el término “crónico” parece implicar una secuencia temporal, esto no siempre se cumple. Esta forma de rechazo suele iniciarse a los pocos meses del trasplante y la pérdida del injerto al que puede conducir, suele producirse dentro del primer año postrasplante^{167,168}. A diferencia de lo observado en otros trasplantes de órganos, la incidencia del RC tras el THO tiende a disminuir a medida que transcurre el tiempo, a excepción de un pequeño subgrupo de pacientes que presenta un RC tardío. En los últimos años se ha observado una progresiva disminución de la incidencia del RC, de modo que si a principios de la década del 90 oscilaba entre el 8% y el 17%, en la actualidad es inferior al 5%¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Como consecuencia de este descenso e la incidencia, el RC se ha convertido en una causa poco frecuente de pérdida del injerto o de fallecimiento del receptor.

d) Complicaciones sistémicas.

1. Complicaciones neurológicas. Son frecuentes, oscilando entre el 30% y 60%. Su diagnóstico diferencial es complicado, y al mismo tiempo debe realizarse de forma rápida, dado que son complicaciones potencialmente graves, pudiendo alcanzar una mortalidad cercana al 50%¹⁷⁰. La mayoría suelen estar relacionadas con algunos de los siguientes factores: complicaciones vasculares cerebrales, toxicidad de los fármacos inmunosupresores, e infecciones oportunistas secundarias a la inmunosupresión.

2. Complicaciones renales. Las alteraciones de la función renal son frecuentes después del trasplante y afectan de forma directa a la supervivencia del paciente a corto y largo plazo. La mayoría de los pacientes trasplantados desarrolla oliguria y/o cierto grado de disfunción renal postrasplante en las primeras semanas posteriores al mismo. La incidencia es muy variable (20% a 95%) probablemente por una disparidad en los criterios utilizados para definir la IRA¹⁷¹. En general, esta disfunción renal aguda mejora espontáneamente o se resuelve en las semanas siguientes al trasplante. No obstante, la disfunción renal precoz tras el THO es un indicador de riesgo para el desarrollo posterior de insuficiencia renal crónica (IRC)¹⁷². Por otra parte, el desarrollo de IRC es una de las complicaciones más frecuentes y complejas a largo plazo. Su incidencia es muy variable, en algunas series se estima que más del 80% de los pacientes trasplantados sufre cierto grado de disfunción renal a medio o largo plazo, y que el 20% presenta una IRC avanzada a los 5 años postrasplante¹⁷³. Finalmente, cabe destacar que esta disfunción renal crónica se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad a largo plazo¹⁷⁴.

3. Complicaciones respiratorias. El pulmón es el segundo órgano, en orden de frecuencia, que presenta problemas infecciosos en el postoperatorio inmediato del THO¹⁷⁵. A su vez, la insuficiencia respiratoria aguda en el postoperatorio inmediato varía entre el 20% a 35%, y se acompaña de una mortalidad significativamente mayor que si no se presenta¹⁷⁶. En relación a la aparición de edema pulmonar, en el postoperatorio precoz suele ser habitual y oscila entre el 22% y el 47%, condicionando un aumento de las necesidades de asistencia ventilatoria¹⁷⁷. Por otra parte, el derrame pleural sigue siendo la complicación pulmonar más frecuente, siendo su origen multifactorial (manipulación del diafragma, hiponatremia o sobrecarga de fluidos)¹⁷⁵. La HTPP, definida según la clasificación de Venecia como hipertensión arterial pulmonar asociada con hipertensión portal, se presenta entre el 3% y 5%¹⁷⁸ y puede conducir a la muerte por un fallo ventricular

derecho¹⁷⁹. Otras complicaciones pulmonares pueden ser las atelectasias, neumotórax, dificultad respiratoria, embolias o broncoespasmo.

4. Complicaciones cardiovasculares. En el postoperatorio inmediato suelen ser relativamente frecuente y se relacionan con la existencia de patología cardiológica previa¹⁸⁰; por otra parte, la HTA y la dislipemia que aparecen en el postoperatorio, pueden conducir a eventos cardiovasculares a más largo plazo²⁶. Otras complicaciones cardíacas que se pueden presentar son: miocardiopatía dilatada, arritmias, cardiopatía isquémica, toxicidad por inmunosupresores, síndrome hepatoadrenal y descompensación de una cardiopatía previa.

5. Hipertensión arterial. La HTA es una de las complicaciones más frecuentes después del trasplante (30% a 85%)¹⁸¹ y se incrementa con el paso del tiempo. El factor más importante en la patogenia de la HTA de estos pacientes es la administración de fármacos inmunosupresores, tales como, los inhibidores de calcineurina y los corticoides. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o poco sintomáticos, no obstante, si no se controla de forma correcta la tensión arterial, puede ocasionar manifestaciones clínicas relacionadas con el desarrollo de enfermedades de los diferentes órganos diana, como cerebro (accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos), vasos sanguíneos (arterioesclerosis y microangiopatía), riñón (nefropatía hipertensiva) y corazón (cardiomiopatía hipertensiva).

6. Diabetes Mellitus. El desarrollo de una DM es una de las complicaciones metabólicas postrasplante más importante, especialmente cuando no se controla de forma correcta, ya que puede tener un efecto negativo en la supervivencia de los pacientes^{182,183}. La patogenia de la DM postrasplante es multifactorial, destacando la susceptibilidad genética y la acción de los diferentes fármacos inmunosupresores. Los factores de riesgo que con mayor frecuencia se asocian con el desarrollo de una DM postrasplante son los antecedentes de DM previa al trasplante, tratamiento con dosis altas de esteroides,

obesidad y uso de inhibidores de la calcineurina^{182,184}. Las consecuencias de la DM en los pacientes trasplantados son un incremento de la morbilidad y mortalidad, siendo las infecciones y la insuficiencia renal crónica las causas más frecuentes de mortalidad de estos pacientes^{182,183,185}.

7. Dislipemia. La alteración lipídica puede consistir en un incremento del colesterol, de los triglicéridos o de ambos, resultando en una hiperlipemia mixta. La dislipemia no suele aparecer en el postrasplante inmediato, por el contrario su incidencia aumenta con el tiempo y alcanza un nivel estable entre el sexto mes y el año postrasplante, con cifras menores del 30%¹⁸⁶. La patogenia de la dislipemia postrasplante es multifactorial, siendo los factores más importantes el efecto de los diferentes fármacos inmunosupresores, el hábito alimentario, el sobrepeso, la obesidad, la DM, los factores genéticos y el estado y/o función del injerto¹⁸⁶.

8. Obesidad. La ganancia de peso en el postrasplante es un hecho muy frecuente y, por lo general beneficioso, ya que compensa la pérdida de peso o inclusive el estado de intensa malnutrición que, en ocasiones presentan los pacientes en el momento del THO. De forma característica suele producirse durante el primer año postrasplante, con una tasa de incidencia que oscila entre el 15% y el 40%¹⁸⁷, asociándose con frecuencia a otros factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM y/o dislipemias). La patogenia de la obesidad postrasplante es multifactorial, e incluye factores genéticos, la edad, la reducción de la actividad física, el hábito alimentario, la aparición de DM postrasplante y los efectos adversos de fármacos inmunosupresores^{31,188}.

9. Complicaciones óseas. En los primeros meses después del trasplante se observa una importante pérdida de masa ósea. En la columna lumbar pueden observarse pérdidas iniciales de masa ósea del 3,5% al 6,0%, y una recuperación espontánea de la misma a partir del primer año postrasplante, alcanzando valores similares a los basales al segundo año¹⁸⁹. Algunos estudios demuestran, que los pacientes que reciben pautas de

tratamiento inmunosupresor con dosis bajas de corticoides, no presentan pérdidas significativas de masa ósea en la columna lumbar tras el trasplante¹⁹⁰. Las fracturas esqueléticas se presentan con mayor frecuencia en los primeros meses postrasplante, en el mismo periodo donde existe una mayor pérdida de masa ósea, alcanzando una incidencia en torno al 30%^{189,191}. En la actualidad, no es posible establecer factores predictivos para el desarrollo de fracturas en un paciente concreto, no obstante, los pacientes de mayor riesgo son aquellos que tienen una osteoporosis antes del trasplante, los de mayor edad y los sometidos a retrasplante hepático¹⁹¹.

10. Tumores. A medida que aumenta la supervivencia del paciente trasplantado, también aumentan los diagnósticos de neoplasias tras el THO, debido al envejecimiento de la población trasplantada y a la exposición prolongada a inmunosupresión. Estas neoplasias pueden ser consecuencia de la recurrencia de cánceres previos al trasplante, o bien ser tumores “de novo”, definidos como aquellos que aparecen después del trasplante. La incidencia de estos tumores de novo es muy variable, pero en general, ésta es hasta 4 veces mayor en los pacientes trasplantados que en la población general de la misma edad¹⁹². Los linfomas, el cáncer de piel no melanocítico y el sarcoma de Kaposi tienen una incidencia significativamente mayor entre la población transplantada que la observada en la población general. Además, existen ciertas neoplasias que sólo son más frecuentes en ciertos grupos de pacientes, como los tumores de cabeza y cuello, que son especialmente importantes en los trasplantados por cirrosis etílica, y los tumores de colon, que son más frecuentes en pacientes en trasplantados por CEP¹⁹³.

e) Recurrencia de la enfermedad.

1. Cirrosis por VHC. La recurrencia de la infección por VHC es universal en todos los pacientes en que se detecta el virus en sangre antes del trasplante¹⁹⁴. La infección del injerto se produce durante las primeras horas postrasplante y va acompañada de un

incremento significativo de la carga viral hasta alcanzar cifras de 10 a 20 veces superiores respecto a las existentes antes del trasplante¹⁹⁵. Como consecuencia de la infección del injerto por el VHC, y principalmente de la respuesta del receptor, se produce un daño del injerto hepático. Este daño o recurrencia de la hepatitis puede seguir dos formas de presentación, siendo la más frecuente la hepatitis crónica, cuyo curso clínico es muy similar al observado en pacientes no trasplantados, pero con una mayor celeridad en la progresión de la fibrosis; la forma de presentación menos frecuente es la hepatitis colestásica fibrosante¹⁹⁴. Alrededor de un 20% a 30% de pacientes trasplantados por VHC desarrolla una cirrosis del injerto en los primeros 5 años del trasplante, lo cual condiciona a una menor supervivencia del injerto y del paciente^{40,194,196}. Existen muchos factores que permiten explicar la elevada variabilidad en la historia natural de la hepatitis C recurrente, siendo los más relevantes por su efecto sobre la progresión acelerada de la fibrosis, el estado de inmunosupresión, la elevada carga viral secundaria y la escasa capacidad de respuesta del injerto como consecuencia de un daño previamente presente (por edad del donante y/o esteatosis del injerto) o bien por el daño inducido durante la cirugía (isquemia prolongada y/o lesión de preservación)⁴⁴. La existencia de fibrosis hepática significativa (grado 2 o más) al año del trasplante, permite identificar a aquellos pacientes con elevada probabilidad de desarrollar recidiva grave de la hepatitis C, la cual podría definirse como la existencia de fibrosis que condiciona hipertensión portal y, a corto plazo, la pérdida del injerto^{40,197}.

2. Cirrosis por VHB. La hepatitis B recurrente se caracteriza por tener una evolución mucho más agresiva que la descrita en los pacientes inmunocompetentes¹⁹⁸. Las principales características de la reinfección por VHB son: alta replicación del virus; gran rapidez en la aparición y progresión de la fibrosis; escasa actividad inflamatoria; detección precoz del antígeno del core del VHB (HBcAg) en el citoplasma de los hepatocitos; positividad en el suero del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) en torno a la

semana 20, coincidiendo con el desarrollo de una hepatitis aguda; constante evolución a una hepatitis crónica; positividad del antígeno mutante precore del VHB (HBeAg); y desarrollo de hepatitis colestásica fibrosante en un pequeño porcentaje de casos. Los únicos dos factores de riesgo descritos para la recurrencia de la hepatitis B son: existencia de niveles elevados de viremia antes del THO y la reinfección por el VHB mutante precore¹⁹⁸.

3. Cirrosis hepática alcohólica. Se ha definido la recaída como un episodio de consumo importante de alcohol en el cual un paciente bebe más de cinco medidas de alcohol de una vez (10 gramos cada una), o bebe durante cinco días seguidos o acude a la consulta con niveles detectables de alcohol en sangre. Por el contrario, un desliz se ha definido como uno o más incidentes aislados en el cual el paciente no pierde el control sobre la bebida. A diferencia de los deslices, las recaídas de 60 a 90 gramos de alcohol predicen la aparición de problemas de desarrollo agudo en relación con el consumo alcohólico y se asocia con consecuencias perjudiciales para la salud del paciente¹⁹⁹. El consumo de alcohol postrasplante varía de un 8% a un 22% durante el primer año, con una tasa acumulada a cinco años en torno al 30% a 40%²⁰⁰.

4. Hepatitis autoinmune. La recurrencia de la HAI implica la reaparición en el injerto de la misma enfermedad por la cual se indicó el THO; aunque no existen criterios diagnósticos firmes, la mayoría de grupos considera la conjunción de criterios analíticos, serológicos e histológicos, y la exclusión de otros procesos, como el rechazo o la hepatitis vírica²⁰¹. La incidencia de HAI recurrente varía entre el 11% y el 82%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, de las pautas de inmunosupresión, y del tiempo de seguimiento²⁰². La HAI recurrente asociada a una inmunosupresión subóptima responde favorablemente a incrementos de ésta, al igual que los casos diagnosticados en fases precoces de la enfermedad²⁰³; por el contrario, los casos en los que la recurrencia parece independiente de la inmunosupresión, presentan un peor pronóstico, presentando un curso más

agresivo, con desarrollo de cirrosis y fallo del injerto pese al incremento de la inmunosupresión²⁰¹.

5. Cirrosis biliar primaria. Las tasas de recurrencia de la CBP se presentan en torno a un 8% y 18% a los cinco años del trasplante, y al 22% y 30% a los 10 años²⁰⁴⁻²⁰⁶. Los factores de riesgo de recurrencia de la CBP sugeridos son: receptores añosos, tiempo de isquemia frío prolongado, inmunosupresión con tacrolimus, donantes jóvenes y una retirada rápida del tratamiento inmunosupresor²⁰⁴⁻²⁰⁶. Por lo general, se acepta que la recurrencia no suele tener un efecto clínico relevante en la evolución del paciente, ya que la probabilidad de perder el injerto es baja²⁰⁶.

6. Colangitis esclerosante primaria. La recurrencia de la CEP tras el THO podría explicarse por el posible origen autoinmunitario de esta enfermedad²⁰⁷, aunque se desconocen los factores de riesgo relacionados con la recurrencia. El diagnóstico suele ser complejo, pues estos pacientes pueden sufrir otras complicaciones biliares tras el THO, distintas de una recurrencia de la CEP. Finalmente, la recurrencia no parece tener un efecto negativo en la supervivencia postrasplante, aunque en algunos pacientes puede precipitar la necesidad de un retrasplante hepático²⁰⁸.

7. Cirrosis por NASH: El diagnóstico de recurrencia de NASH puede ser difícil, ya que hasta un tercio de estos pacientes presenta valores de enzimas hepáticas normales al momento del diagnóstico por biopsia hepática de protocolo. Hasta un 70% de los pacientes trasplantados por NASH pueden presentar una enfermedad recurrente de hígado graso, un 25% evoluciona a NASH y el 18% puede presentar una fibrosis severa, aunque sólo algunos de estos pacientes podrá requerir de un retrasplante hepático en un periodo de seguimiento de hasta 3 años tras el trasplante²⁰⁹.

Capítulo 2

Fundamentos de la tesis

2. Impacto de la obesidad en cirugía general y trasplante de órganos.

2.1. La obesidad y su papel en cirugía general.

En los últimos años, la prevalencia de la obesidad en la mayoría de los países desarrollados ha aumentado de manera considerable, hecho que también se puede observar en la práctica clínica diaria, ya que cada vez es más habitual la consulta de pacientes obesos por diferentes patologías. De igual manera, teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la obesidad y el mayor riesgo de desarrollar enfermedades, benignas o malignas, que requieren de algún tipo de procedimiento quirúrgico, en la última década se ha visto un incremento del 50% en el número de pacientes obesos que se someten a cirugía general²¹⁰⁻²¹³.

Durante mucho tiempo, se ha considerado a la obesidad como un factor de riesgo para una mala evolución postoperatoria. Es así como, la mayoría de los textos clásicos de anestesiología, ginecología, ortopedia y cirugía general, concuerdan en que los pacientes obesos tienen una mayor tasa de morbilidad y mortalidad postoperatoria²¹¹.

Desde el punto de vista de la anestesiología, los pacientes obesos presentan mayor dificultad para la intubación traqueal y la ventilación pulmonar, ya que anatómicamente tienen un cuello más corto y menos móvil, y una pared torácica más robusta y más difícil de expandir. Además, debido al aumento del tejido graso subcutáneo, los accesos venosos y arteriales suelen ser más dificultosos. Otro problema frecuente es que presentan un mayor residuo gástrico con un pH más bajo, lo que hace aumentar el riesgo de aspiración pulmonar y neumonía. Por otra parte, se deben considerar los problemas relacionados con la farmacodinámica de los medicamentos anestésicos, ya que muchos de ellos son liposolubles, y por tanto, presentan una mayor distribución en el tejido adiposo y una menor concentración plasmática, lo cual dificulta más el tratamiento anestésico de estos pacientes²¹¹.

Con relación a los procedimientos quirúrgicos electivos, si bien varios estudios han analizado la morbilidad y mortalidad de los pacientes obesos, los problemas metodológicos, que se relacionan con el tamaño de muestra, definición de las variables de estudio y ausencia de control de factores que pueden influir negativamente en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, hacen difícil la extracción de conclusiones definitivas. En efecto, los estudios muestran con frecuencia resultados contradictorios, desde un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad postoperatoria, hasta la ausencia de diferencias entre pacientes obesos y no obesos²¹²⁻²¹⁶. El estudio de Bamgbade y colaboradores²¹⁶ concluye que los pacientes obesos presentan un aumento significativo del riesgo de presentar un infarto del miocardio, infección de herida operatoria, infección del tracto urinario y lesión de plexos nerviosos, y en definitiva, que la obesidad constituye un factor de riesgo independiente de mayor morbilidad y mortalidad. Por el contrario, los estudios de Dindo²¹², Mullen²¹³ y Klasen²¹⁴, concluyen que la obesidad no es un factor de riesgo para mortalidad ni complicaciones mayores; sin embargo, Hawn²¹⁵, pese a no encontrar mayor riesgo de complicaciones, describe un aumento significativo en el tiempo operatorio en los pacientes obesos lo cual se asocia a un elevado consumo de recursos y mayor coste hospitalario.

En los últimos años, se ha dado especial importancia a la presencia de la obesidad abdominal y el síndrome metabólico, por su contribución en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, y mayor riesgo de morbilidad y mortalidad postoperatoria^{217,218}. En este sentido, recientemente, la Asociación Americana de Cardiología (AHA – American Heart Association), ha publicado una serie de recomendaciones para la evaluación cardiovascular y el seguimiento de pacientes obesos que necesitan algún procedimiento quirúrgico²¹⁸; recomiendan el uso adicional de pruebas no invasivas (ecocardiografía de estrés y gammagrafía de perfusión miocárdica) en aquellos individuos que presentan 3 o más factores de riesgo cardiovascular, definidos por el índice de riesgo cardíaco para

pacientes que requieren cirugía mayor no cardíaca²¹⁹. Estos factores de riesgo son: cirugía de elevado riesgo (cirugía de emergencia o cirugía mayor torácica, abdominal o vascular); antecedentes de cardiopatía isquémica; historia de insuficiencia cardíaca congestiva; antecedentes de enfermedad cerebro-vascular; DM en tratamiento con insulina; y, creatinina sérica preoperatoria mayor de 2,0 mg/dl.

2.2. Trasplante de órganos en pacientes obesos.

Debido al aumento global de la prevalencia de la obesidad, cada vez hay más individuos con sobrepeso y obesos que se someten a evaluación para algún tipo de trasplante. Sin embargo, tradicionalmente la obesidad ha sido considerada como una contraindicación para el trasplante de la mayoría de los órganos, ya que existe la teoría de que esta condición se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad postrasplante, tanto del paciente como del injerto²²⁰.

- a) Trasplante pulmonar. A pesar de que muchos candidatos a trasplante de pulmón presentan bajo peso, debido a la enfermedad subyacente (como la fibrosis quística), un número creciente de pacientes tienen un IMC mayor de 30 kg/m². En la actualidad, un 10% a 12% de los pacientes que se someten a trasplante pulmonar son obesos, y en ellos, la obesidad se comporta como un factor de riesgo de mortalidad postoperatoria, siendo hasta tres veces mayor que en los no obesos^{221,222}.
- b) Trasplante cardíaco. En la actualidad, la obesidad se puede presentar en el 11% a 17% de los receptores de trasplante cardíaco^{223,224}. Algunos estudios, demuestran que la obesidad se asocia con mayor riesgo de presentar rechazo agudo del injerto, aumento de la tasa de mortalidad precoz e importante reducción en la supervivencia actuarial de los pacientes, la cual a 5 años es del 47% en los obesos frente al 72% de los pacientes con IMC normal²²³⁻²²⁵.

- c) Trasplante renal. Al igual que en la población general, la obesidad en los receptores de trasplante renal se asocia con un aumento de la mortalidad y una serie de eventos adversos, entre los cuales se incluyen complicaciones postoperatorias, retraso en la función del injerto, pérdida del injerto y aumento de los costes hospitalarios²²⁶⁻²³⁰. De igual manera, la prevalencia de obesidad en estos pacientes ha aumentado de manera importante, presentando tasas del 20% a 29%^{226,229,230}. Por otra parte, se sabe que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los pacientes trasplantados renales, y algunos estudios han demostrado que un elevado IMC en el momento del trasplante permite predecir un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por estas patologías (especialmente insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación auricular)²³⁰.
- d) Trasplante de páncreas. La obesidad entre los receptores de trasplante de páncreas no se ha valorado tan profundamente como en otros trasplantes, ya que la mayoría de los candidatos se encuentran en algún programa de DM que les obliga a controlar su peso²²⁰. En los últimos años, diferentes estudios han señalado que la tasa de sobrepeso y obesidad, entre los candidatos a trasplante de páncreas, es superior al 40% y 20% respectivamente, y demuestran que la obesidad representa un factor de riesgo asociado a una mayor tasa de complicaciones postoperatorias (81% frente al 40% en los no obesos), asociándose específicamente a una mayor frecuencia de dehiscencias, eventraciones, infecciones intra-abdominales y reoperaciones. Por otra parte, la supervivencia actuarial del injerto y del paciente, no se han visto influenciadas por la obesidad previa al trasplante^{231,232}.
- e) Trasplante multivisceral. El trasplante de intestino delgado o multivisceral, en ningún caso se ve influenciado por la obesidad, ya que por el contrario, la principal causa de indicación de este trasplante es la mala absorción crónica de nutrientes y por tanto, en

el momento del trasplante, los pacientes se encuentran en un estado de nutrición normal o más frecuentemente de bajo peso.

2.3. La obesidad y el trasplante hepático ortotópico.

En las últimas décadas, la prevalencia de obesidad en los candidatos a THO ha aumentado dramáticamente. Según los archivos de la UNOS, en los últimos 10 años, ésta ha presentado un incremento del 93%⁴⁻⁶, alcanzado tasas de 30% en algunos centros de trasplante¹⁷. Si bien es cierto que la retención hídrica en estos pacientes con daño hepático (ascitis, edemas en miembros inferiores y otros terceros espacios) puede conducir a una sobrestimación de la obesidad, es muy poco probable que este factor explique el incremento de la prevalencia observada, y por tanto, la principal causa que posiblemente justifica este aumento es la relacionada con los mismos factores ambientales que se presentan en la población general.

Por otra parte, con el desarrollo del THO como una terapia efectiva para enfermedades hepáticas en estadio terminal, y con supervivencia actuarial del paciente en torno al 90% al primer año y 70% al quinto año del trasplante¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, se ha observado un aumento en el número de complicaciones metabólicas postrasplante²³³. Por ello, el síndrome metabólico y sus componentes (HTA, DM, dislipemia y obesidad) cada vez se presentan con más frecuencia en pacientes trasplantados; y este incremento es preocupante ya que condiciona un aumento del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular²³³⁻²³⁴. Es importante destacar que en los pacientes obesos sometidos a THO, las complicaciones cardiovasculares son una de las principales causa de mortalidad^{4,22,23}, y se ha estimado que entre el 2% y 24% de los pacientes morirán a causa de una ECV, si sobreviven más de 1 año después del THO^{24-26,29}.

Hasta ahora, los estudios que han analizado el impacto de la obesidad en el THO han obtenido resultados poco consistentes, si bien en general, se describe una tendencia hacia una mayor tasa de morbilidad y mortalidad postoperatoria, tiempo de estancia hospitalaria, costes sanitarios y una menor supervivencia actuarial en los receptores obesos frente a los no obesos⁷⁻¹⁹.

Capítulo 3.

Pregunta de investigación, hipótesis y objetivos

3.1. Pregunta de investigación.

De acuerdo con los estudios publicados hasta la fecha, existe un aumento de la prevalencia de la obesidad en la población general y en los candidatos a trasplante hepático. También se sabe, que la obesidad se asocia con otros factores de riesgo que condicionan un aumento de la morbilidad y mortalidad postoperatoria ante cualquier intervención, incluyendo los trasplantes de órganos sólidos. Además, como consecuencia de esta morbilidad asociada y de la inmunosupresión que deben recibir los sujetos trasplantados, se espera que en ellos exista una mayor incidencia de los factores de riesgo cardiovascular, favoreciendo así una mayor morbilidad y mortalidad a largo plazo. Por esta razón, la pregunta de investigación de esta tesis es: ¿existe diferencia en la supervivencia actuarial entre sujetos obesos y no obesos sometidos a THO?

Por otra parte, la cirrosis secundaria al VHC constituye una de las principales causas de THO. La supervivencia postrasplante de esta indicación es inferior al resto de las causas de trasplante, debido en gran medida a la recidiva agresiva de la hepatitis C en un porcentaje significativo de pacientes. Determinar las causas que condicionan una mayor agresividad de la hepatitis C recurrente ha sido un tema de intensa investigación en los últimos años, destacando como factor principal la calidad del injerto. Se sabe que en los pacientes inmunocompetentes, la obesidad es un factor que se ha asociado con progresión más rápida de la hepatitis C. Sin embargo, no existen datos al respecto en la población trasplantada, motivo por el cual analizar este aspecto en nuestra población de estudio forma parte de esta tesis.

3.2. Hipotesis de trabajo.

De acuerdo con la pregunta de investigación planteada, la hipótesis de investigación de esta tesis es: “la supervivencia actuarial a 5 años de sujetos obesos sometidos a trasplante hepático ortotópico es distinta a la supervivencia de sujetos no obesos”.

3.3. Objetivos.

3.3.1. Objetivo principal.

Determinar si existen diferencias en la supervivencia actuarial a 5 años de pacientes obesos y no obesos sometidos a THO en el Hospital Universitario La Fe de Valencia, en el periodo de enero de 1994 a diciembre de 2003.

3.3.2. Objetivos secundarios.

- a) Conocer las características demográficas de obesos y no obesos sometidos a THO.
- b) Describir la morbilidad y mortalidad postoperatoria de sujetos obesos y no obesos sometidos a THO.
- c) Determinar la incidencia de los factores de riesgo cardiovascular en obesos y no obesos, durante el primer y quinto año después del THO.
- d) Describir el patrón y gravedad de la hepatitis C recurrente en obesos y no obesos, durante el primer año del THO.

Capítulo 4.
Material y métodos

4.1. Diseño de investigación.

Desde el punto de vista epidemiológico, el diseño de investigación de esta tesis corresponde a un “estudio de casos y controles anidados en una cohorte”.

El grupo “caso” o “estudio”, esta compuesto por todos los individuos que al momento del THO cumplen con los criterios diagnósticos de obesidad; y el grupo “control”, por aquellos que no cumplen con dichos criterios.

4.2. Población objeto del estudio.

La población objeto está constituida por todos los receptores adultos de THO, cuya edad al momento del trasplante se encuentre entre 25 y 65 años.

El rango de edad establecido se fundamenta, en primer lugar porque distintas organizaciones de salud han recomendado el empleo del IMC como indicador de adiposidad corporal en los estudios epidemiológicos de la población adulta entre 20 y 69 años de edad^{53,56,235}, y en segundo lugar, por la clasificación de grupos de edad establecido por las Naciones Unidas, que define como adulto a todo individuo cuya edad es mayor de 24 años y menor o igual de 65 años²³⁶.

4.3. Muestra.

La muestra de esta tesis, está compuesta por todos los individuos sometidos a THO en el Hospital Universitario La Fe de Valencia, en un periodo de 10 años, comprendido entre el 01 de enero de 1994 al 31 de diciembre del 2003.

4.4. Cálculo de tamaño de muestra.

Para el cálculo del tamaño de muestra, se ha utilizado el programa estadístico nQuery Advisor® versión 4.0.

Considerando los distintos estudios que analizan la supervivencia actuarial de pacientes obesos y no obesos, sometidos a cirugía digestiva mayor o trasplante de órgano, se espera que el riesgo de mortalidad para los individuos obesos sea 1,7 veces mayor que la de aquellos no obesos, con una supervivencia actuarial a los 5 años de 60% y 75% para obesos y no obesos, respectivamente^{4,18,99-101}. De acuerdo a estas tasas, con un nivel de significación del 5% y un poder estadístico del 70%, se necesita estudiar al menos 122 individuos en cada cohorte (casos y controles).

4.5. Criterios de selección.

4.5.1. Criterios de inclusión.

- a) Sujetos a quienes se les realiza un THO, con injerto procedente de donante cadavérico, en el Hospital Universitario La Fe de Valencia, durante el intervalo de tiempo de enero de 1994 a diciembre de 2003.
- b) Edad del receptor, al momento del THO, entre 25 y 65 años.

4.5.2. Criterios de exclusión.

- a) Trasplante hepático combinado con otro órgano sólido.
- b) Antecedente de trasplante de órgano distinto a hígado, antes o después del THO.
- c) THO con injerto hepático reducido (“split” hepático).
- d) Serología del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positiva.
- e) THO realizado por: fallo hepático fulminante, metástasis de tumor neuroendocrino u otros tumores hepáticos malignos diferentes a hepatocarcinoma.
- f) Retrasplante hepático.
- g) Individuos que al momento del trasplante tengan un IMC menor de 18,5 Kg/m².

4.6. Manejo de datos y tiempo de seguimiento de las cohortes.

Con el objeto de respetar los principios éticos de una investigación clínica, a cada individuo que cumple con los criterios de selección se le asigna un número de identificación, el cual se asocia con el registro de todas las variables recogidas. Para ello, se revisan de manera retrospectiva todas las historias clínicas de los individuos que participan en el estudio.

El seguimiento de las cohortes se realiza desde la fase previa al THO de cada individuo hasta la fecha de cierre del estudio, que corresponde al 30 de junio de 2009.

4.7. Definición de variables.

- a) **Obesidad.** Corresponde a la variable “independiente” o “estudio”, ya que clasifica a los individuos en “obesos” y “no obesos”. Es una variable dicotómica, cuyas categorías se establecen por los criterios de la SEEDO⁵⁷:
- Grupo “caso” u “obesos”: individuos con un IMC igual o mayor de 30 kg/m².
 - Grupo “control” o “no obesos”: individuos con IMC menor de 30 kg/m².
- b) **Supervivencia del paciente.** Es la variable “dependiente” o “respuesta”, y equivale al intervalo de tiempo que transcurre desde el THO hasta el último control de cada individuo trasplantado. La fecha del último control, es cuando ocurre el evento “muerte” del individuo, o en caso contrario el cierre del estudio. Es una variable continua y se expresa en la unidad de medida de tiempo “meses”.
- c) **Morbilidad postoperatoria.** Corresponde a cualquier complicación postoperatoria que transcurre durante los primeros treinta días tras el THO. Según la definición propuesta

por Clavien y colaboradores²³⁷⁻²⁴⁰, se considera complicación postoperatoria a cualquier evento que se desvíe de un curso postoperatorio ideal.

- d) Mortalidad postoperatoria. Corresponde a todo evento “muerte” que se presenta durante los primeros treinta días del THO o durante la estancia hospitalaria posterior al THO, sin que haya habido alta intermedia a domicilio.
- e) Riesgo cardiovascular. Corresponde a la probabilidad de tener una enfermedad cardiovascular en un determinado intervalo de tiempo. Los factores de riesgo cardiovasculares más importantes son: tabaquismo, HTA, DM, dislipemia y síndrome metabólico.
- f) Enfermedad cardiovascular. Es cualquier enfermedad relacionada con el corazón o los vasos sanguíneos, siendo las principales aquellas asociadas a la aterosclerosis. Entre ellas se puede encontrar: aneurisma, HTA, accidente cerebro-vascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad valvular del corazón, enfermedad de arteria coronaria, infarto agudo de miocardio y enfermedad vascular periférica.
- g) Patrón y gravedad de hepatitis C recurrente. Corresponde a la gravedad con que evoluciona el daño del injerto hepático, tras un trasplante por cirrosis secundaria a VHC, la cual se evalúa por medio del índice de actividad histológica propuesto por Knodell²⁴¹, y por la clasificación del estadio de fibrosis de Desmet²⁴². La hepatitis C recurrente es definida como “grave” cuando el índice de actividad histológica es mayor de 10 puntos; y el estadio de fibrosis es mayor de 2.

4.8. Registro de variables analizadas.

4.8.1. Características demográficas del individuo trasplantado.

Este grupo de variable corresponde al registro del género, edad e IMC del paciente a la fecha del THO.

- a) Género. Es una variable dicotómica, cuyas categorías son “femenino” y “masculino”.

- b) Edad. Corresponde a una variable continua, expresada en “años de vida”.

- c) IMC. Es una variable continua, que se expresa como “kg/m²”, y corresponde a la relación matemática entre el peso corporal del individuo (expresado en kilogramos) dividido por el cuadrado de su talla (expresada en metros).

4.8.2. Riesgo cardiovascular previo al THO.

Estas variables corresponden a los diferentes factores de riesgo o enfermedad cardiovascular que presenta el individuo antes del THO. Todas las variables son dicotómicas, con categorías “sí” y “no”.

- a) Hipertensión arterial. La HTA esta presente, cuando cumple con al menos uno de los siguientes criterios: a) cifras promedio de presión arterial sistólica igual o mayor de 140 mmHg y/o presión arterial diastólica igual o mayor de 90 mmHg, en al menos dos determinaciones de la presión arterial; b) se encuentre al momento del THO en tratamiento médico antihipertensivo.

- b) Diabetes mellitus tipo 2. Se considera que un individuo tiene DM tipo 2, cuando cumple con al menos uno de los siguientes criterios: a) presenta síntomas clásicos de la enfermedad (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso inexplicable), más una medición de la concentración de glucosa en plasma igual o mayor de 200 mg/dl; b)

medición de la concentración de glucosa en plasma en ayunas, igual o mayor de 126 mg/dl; c) se encuentre al momento del THO en control y tratamiento médico con medicamentos hipoglicemiantes y/o terapia con insulina.

c) Dislipemia. Puede corresponder a cualquier alteración en los niveles normales de lípidos plasmáticos. Estos pueden ser: hipercolesterolemia (colesterol total mayor de 200 mg/dl y triglicéridos menor de 200 mg/dl), hipertrigliceridemia (colesterol total menor de 200 mg/dl y triglicéridos mayor de 200 mg/dl), e hiperlipidemia mixta (colesterol total mayor de 200 mg/dl y triglicéridos mayor de 200 mg/dl).

d) Síndrome metabólico. Para que un individuo tenga un síndrome metabólico debe cumplir con los criterios definidos por la ATP-III, que son presentar tres o más de los siguientes factores: a) obesidad central, b) hipertrigliceridemia, c) disminución de colesterol HDL, d) hipertensión arterial, y e) glucosa plasmática en ayunas igual o mayor de 110 mg/dl.

e) Tabaquismo. Es el hábito de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas.

f) Riesgo cardiovascular. Se considera que tiene riesgo cardiovascular, cuando presenta al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias y síndrome metabólico.

g) Enfermedad cardiovascular. Un individuo presenta enfermedad cardiovascular, cuando padece cualquier enfermedad que esté relacionada con el corazón o los vasos sanguíneos.

4.8.3. Causas de indicación del THO.

Son variables que corresponden a las principales causas de THO (cirrosis por VHC y alcohol), además de la cirrosis por NASH y el hepatocarcinoma celular. Todas son dicotómicas, con categorías “sí” y “no”.

- a) Cirrosis por VHC. El diagnóstico de VHC se realiza mediante la detección de anticuerpos anti-VHC (tipo IgG) en suero.
- b) Cirrosis por alcohol. Se define que un paciente tiene una cirrosis hepática por alcohol cuando la enfermedad hepática está asociada al consumo excesivo de alcohol. En general se considera que un consumo superior a 80 gramos de alcohol en varones y a 50 gramos en las mujeres, es nocivo para el hígado, especialmente cuando esta ingesta se mantiene por un periodo superior a 5 años.
- c) Cirrosis por NASH. En esta variable se incluyen los pacientes trasplantados por una cirrosis secundaria a una esteatohepatitis de etiología no alcohólica.
- d) Hépato carcinoma. El diagnóstico de hepatocarcinoma se confirma por el estudio histopatológico del hígado trasplantado.

4.8.4. Análisis bioquímico y estado de gravedad de la enfermedad hepática.

Corresponde a un grupo de análisis bioquímicos del individuo al momento del trasplante, cuyos resultados junto con la valoración clínica, permiten realizar el cálculo matemático de la puntuación Child-Pugh y del sistema MELD.

- a) Creatinina sérica. Variable continua, expresada en “mg/dl”.
- b) Bilirrubina total sérica. Variable continua, expresada en “mg/dl”.

- c) Cociente Normalizado Internacional (International Normalized Ratio - INR). Variable continua, que se expresa como un valor numérico, sin unidad de medida, ya que corresponde al cociente entre el tiempo de protrombina del paciente, expresado en segundos, y un tiempo de protrombina control obtenido de plasmas de un grupo de pacientes con coagulación normal, elevado a un parámetro conocido como “índice de sensibilidad internacional” (ISI), que indica la sensibilidad de la tromboplastina empleada como reactivo y el método empleado.
- d) Puntuación MELD. Variable continua, que se expresa como un valor numérico, siendo la puntuación mínima y máxima, de 6 y 40 respectivamente. Su cálculo, se obtiene por una fórmula matemática establecida por la Clínica Mayo¹²⁵, modificada por la UNOS¹²⁷ (tabla 6).
- e) Clasificación de Child-Pugh. Variable categórica ordinal, que se obtiene a través de la escala de Child y Turcotte¹²¹ modificada por Pugh¹²² (tabla 5). Las categorías establecidas son: “estadio A” (5 – 6 puntos); “estadio B” (7 – 9 puntos); y “estadio C” (10 – 15 puntos).

4.8.5. Características del donante.

Entre estas variables se registran aquellas que corresponden a características demográficas del donante al momento de la muerte encefálica (género, edad, IMC y obesidad), y aquellas relacionadas con la inestabilidad hemodinámica o parada cardíaca, previa o, durante la extracción de órganos.

- a) Género. Es una variable dicotómica, cuyas categorías son “femenino” y “masculino”.
- b) Edad. Corresponde a una variable continua, expresada en “años de vida”.

- c) IMC. Es una variable continua, que se expresa como “kg/m²”, y corresponde a la relación matemática entre el peso corporal del individuo (expresado en kilogramos) dividido por el cuadrado de su talla (expresada en metros).
- d) Obesidad. Variable dicotómica, cuyas categorías son “obeso” y “no obeso”.
- e) Hipotensión del donante. Variable dicotómica, cuyas categorías son “sí” y “no”. Se define como hipotensión del donante, cuando éste presenta una tensión arterial menor de 80 mmHg y requiere del uso de drogas vasoactivas (dopamina, dobutamina y/o noradrenalina).
- f) Parada cardíaca del donante. Variable dicotómica, cuyas categorías son “sí” y “no”. Se define como parada cardíaca, cuando el donante presenta al menos un episodio de parada cardiocirculatoria que requiere de maniobras de reanimación cardiopulmonar.

4.8.6. Características relacionadas con la intervención quirúrgica del THO.

- a) Tiempo de isquemia fría. Variable continua, que se expresa en “minutos”. Corresponde al tiempo que transcurre durante el inicio de la perfusión del injerto hepático, con solución de preservación a 4° Celsius, hasta el instante en que éste se extrae del contenedor refrigerado, para su posterior implante en el receptor.
- b) Tiempo de isquemia caliente. Variable continua, expresada en “minutos”. Corresponde al tiempo que transcurre desde que finaliza la isquemia fría hasta que finaliza la anastomosis de vena porta e inicia la perfusión del injerto con sangre venosa.
- c) Tiempo de isquemia total. Variable continua, que se expresa en “minutos”, y corresponde a la suma de los tiempos de isquemia fría y caliente.
- d) Síndrome post-reperfusión del injerto. Variable dicotómica, cuyas categorías son “Sí” y “No”. Según la definición de Aggarwal y colaboradores²⁴⁴, este síndrome corresponde a una disminución de la presión arterial media superior al 30% de la basal, por más de un

minuto de duración y que aparece durante los 5 minutos siguientes de la reperfusión venosa del injerto.

- e) Transfusión de hemoderivados. Variable continua, expresada como un “valor numérico”, que corresponde al número de unidades de concentrados de hematíes transfundidos durante la intervención quirúrgica del trasplante.
- f) Complicaciones intraoperatorias. Variable dicotómica, cuyas categorías son “sí” y “no”. Se considera como complicación intraoperatoria la presencia de cualquiera de los siguientes eventos intraoperatorios: alteración de la conducción eléctrica del corazón, hemorragia, inestabilidad hemodinámica (hipotensión grave diferente al síndrome de reperfusión), u cualquier lesión secundaria al procedimiento quirúrgico (perforación de víscera hueca, perforación diafragmática, desgarro de vena).
- g) Estancia en Unidad de Reanimación tras el THO. Variable continua, que se expresa en “días”. Corresponde al periodo de tiempo que el paciente permanece ingresado en la Unidad de Reanimación, desde que finaliza la intervención quirúrgica del trasplante hasta el alta de esa Unidad.

4.8.7. Morbilidad y mortalidad postoperatoria del receptor de THO.

- a) Morbilidad postoperatoria. Variable dicotómica, cuyas categorías son “sí” y “no”.
- b) Grado de complicación quirúrgica. Variable cualitativa categórica, que se expresa en grados de complicación según la clasificación propuesta por Clavien y Dindo (tabla 12)^{238,240}.
- c) Mortalidad postoperatoria. Variable dicotómica, cuyas categorías son “sí” y “no”.

Tabla 12. Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones quirúrgicas.

Grado I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal, sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico e intervenciones radiológicas. Regímenes terapéuticos domésticos (antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia). Este grado incluye también infecciones de herida (curaciones locales).
Grado II	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal, tal como el grado I, que requiere tratamiento farmacológico con otros medicamentos. También se incluyen transfusiones de sangre y nutrición parenteral.
Grado III	Requieren tratamiento quirúrgico, endoscópico y/o intervenciones radiológicas.
III-a	Intervención sin anestesia general.
III-b	Intervención bajo anestesia general.
Grado IV	Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del SNC)*, que requieren de manejo en UCI.
IV-a	Disfunción de órganos individuales (incluidos los de diálisis).
IV-b	Disfunción multiorgánica.
Grado V	Muerte del paciente.
sufijo "d"	Si el paciente sufre de una complicación al momento del alta, el sufijo "d" (de "discapacidad") se añade al grado respectivo de la complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de un seguimiento para evaluar plenamente la complicación.

* Hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia subaracnoidea, pero con exclusión de los ataques isquémicos transitorios.

4.8.8. Inmunosupresión al alta.

Se registran los medicamentos inmunosupresores indicados al alta de cada paciente, y cada uno de ellos constituye una variables dicotómica, con las categorías son "sí" y "no". Los medicamentos registrados son: corticoides, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetilo y azatioprina.

4.8.9. Supervivencia del paciente trasplantado.

- a) Estado del paciente. Variable dicotómica, cuyas categorías son “vivo” y “muerto”.

- b) Causa de mortalidad. Variable categórica, que describe las distintas causas de mortalidad. Estas causas se han agrupado en las siguientes categorías: “sistémicas” (cardiovasculares, pulmonares, renales), “quirúrgicas” (complicaciones derivadas de la cirugía), “secundarias a inmunosupresión” (tumores, sepsis, rechazo del injerto), “recidiva de enfermedad” (recidiva de la enfermedad que constituye la causa del THO), y “otras causas”.

4.8.10. Riesgo cardiovascular en el postrasplante.

Durante el primer y quinto año tras el THO, se registran los mismos factores de riesgo cardiovascular evaluados en el periodo de pretrasplante, tales como obesidad, tabaquismo, HTA, DM, dislipemia, síndrome metabólico, riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular. Todas ellas corresponden a variables dicotómicas, cuyas categorías son “sí” y “no”.

4.8.11. Patrón y gravedad de la hepatitis C recurrente.

Se registran los informes del estudio histopatológico de biopsias hepáticas efectuadas a individuos trasplantados por VHC, durante el primer año tras el THO, evaluando el índice de actividad histológica y el estadio de fibrosis del injerto hepático.

- a) Índice de actividad histológica. Variable continua, que se expresa como un “valor numérico”, y que corresponde a la sumatoria de una puntuación obtenida según la clasificación de Knodell²⁴⁵, cuyos valores mínimo y máximo son, 0 y 14 respectivamente (tabla 13).

Tabla 13: Índice de actividad histológica según clasificación de Knodell.

Variable	Característica	Puntuación
Necrosis periportal	Sin necrosis	0
	Necrosis parcial leve	1
	Necrosis parcial moderada (< 50% circunferencia de espacio porta)	3
	Necrosis parcial marcada (> 50% circunferencia de espacio porta)	4
	Necrosis moderada más necrosis en puente	5
	Necrosis marcada más necrosis en puente	6
Degeneración lobulillar	Sin degeneración	0
	Leve (menos de un tercio de los lóbulos)	1
	Moderado (uno o dos tercios de los lóbulos)	3
	Marcada (más de dos tercios de los lóbulos)	4
Inflamación portal	Sin inflamación portal	0
	Leve (menos de un tercio de los espacios porta)	1
	Moderado (uno o dos tercios de los espacios porta)	3
	Marcada (más de dos tercios de espacios portas)	4

- b) Grado de actividad histológica. Variable categórica ordinal, cuyas categorías o grados, que dependen de la puntuación del índice de actividad histológica, son: “mínimo” (1 - 2 puntos), “leve” (3 - 6 puntos), “moderado” (7 - 10 puntos), y “severo” (11 - 14 puntos).
- c) Fibrosis. Variable categórica ordinal, que corresponde a los diferentes estadios de fibrosis, y que según la clasificación propuesta por Desmet y colaboradores²⁴⁶, puede ser: “estadio 0” (sin fibrosis), “estadio 1” (expansión fibrosa portal), “estadio 2” (septos porto-portales), “estadio 3” (fibrosis en puente o septos porto-centrales), y “estadio 4” (cirrosis).

4.9. Plan de análisis de variables recogidas y metodología estadística.

4.9.1. Plan de análisis:

- a) Caracterizar la muestra estudiada, mediante un estudio estadístico descriptivo de todas las variables recogidas.
- b) Evaluar la presencia de diferencias estadísticamente significativa, entre “casos” y “controles”, de cada variable recogida,”. Para ello, se define como variable “independiente” o “de estudio” a la variable obesidad, la cual se contrasta mediante pruebas estadísticas con el resto de las variables estudiadas.
- c) Analizar la supervivencia actuarial de los individuos trasplantados.
- d) Determinar la presencia de diferencias estadísticamente significativas de la supervivencia actuarial de los pacientes, entre “casos” y “controles”.
- e) Identificar las variables que afectan significativamente la supervivencia de los individuos trasplantados, mediante un análisis univariado de la supervivencia actuarial con cada una de las variables estudiadas, y posteriormente, por medio de un análisis de supervivencia multivariado, en el cual se incluyen todas las variables que resulten significativas en el análisis previo.

4.9.2. Metodología estadística:

Todas las variables estudiadas se recogen en una base de datos y luego se analizan estadísticamente utilizando el programa SPSS versión 15.0 para Windows®.

- a) Estudio estadístico descriptivo. Las variables cualitativas (categóricas o nominales) se resumen utilizando la moda de cada categoría, y se expresan como la frecuencia observada o el porcentaje del total observado. Para resumir las variables cuantitativas se utilizan la media y mediana, como medidas de tendencia central; y la desviación estándar, y los valores mínimo y máximo, como medidas de dispersión.

- b) Estudio estadístico analítico. Se considera, que existen diferencias significativas de una variable entre “casos” y “controles”, o que una variable se asocia significativamente con la variable independiente, cuando las pruebas estadísticas utilizadas dan un valor p menor de 0,05. El contraste entre la variable obesidad y las variables categóricas, se realiza por medio de las pruebas “exacta de Fisher” o “ χ^2 de Pearson”; y la fuerza de asociación presente se mide por medio de la “razón de ventajas” u “odds ratio” (OR). Para realizar el análisis y contraste con variables continuas, se utilizan las pruebas “t de student” y “U de Mann-Whitney”, según exista o no distribución normal de la muestra, respectivamente; y para evaluar si existe una distribución normal, se aplica la prueba de “Kolmogorov-Smirnov”. Cuando existe asociación significativa, y la distribución de la muestra es normal, la fuerza de asociación utilizada es la “diferencia de medias”.
- c) Estudio de supervivencia actuarial. Para obtener las curvas y tasas de supervivencia del paciente, en diferentes periodos de tiempo, se utiliza el método de “Kaplan-Meier”. El contraste y análisis univariado de la supervivencia se realiza por medio de las pruebas de “los rangos logarítmicos” (log-rank) y “regresión de Cox”, según se compare entre variables categóricas o continuas, respectivamente. El análisis de supervivencia multivariado, se realiza aplicando el “modelo de regresión de Cox”, en el cual se incluyen todas las variables que afectan significativamente la supervivencia en el análisis univariado. Se considera que una variable afecta significativamente la supervivencia cuando el valor p es menor de 0,05; y la fuerza de asociación de cada variable se mide por medio del “riesgo relativo temporal” o “hazard-ratio” (HR).

Capítulo 5.

Resultados

5.1. Estudio descriptivo de la muestra.

5.1.1 Población de estudio y muestra.

La población de estudio está constituida por 905 individuos sometidos a THO en el Hospital Universitario La Fe de Valencia, en el periodo de enero de 1994 a diciembre de 2003. De ellos, 823 cumplen con los criterios de inclusión y 135 presentan algún criterio de exclusión, quedando definitivamente una muestra formada por 688 individuos trasplantados, que se distribuyen según la variable obesidad, en 133 sujetos obesos y 555 no obesos (figura 2).

5.1.2 Características demográficas de los individuos al momento del trasplante.

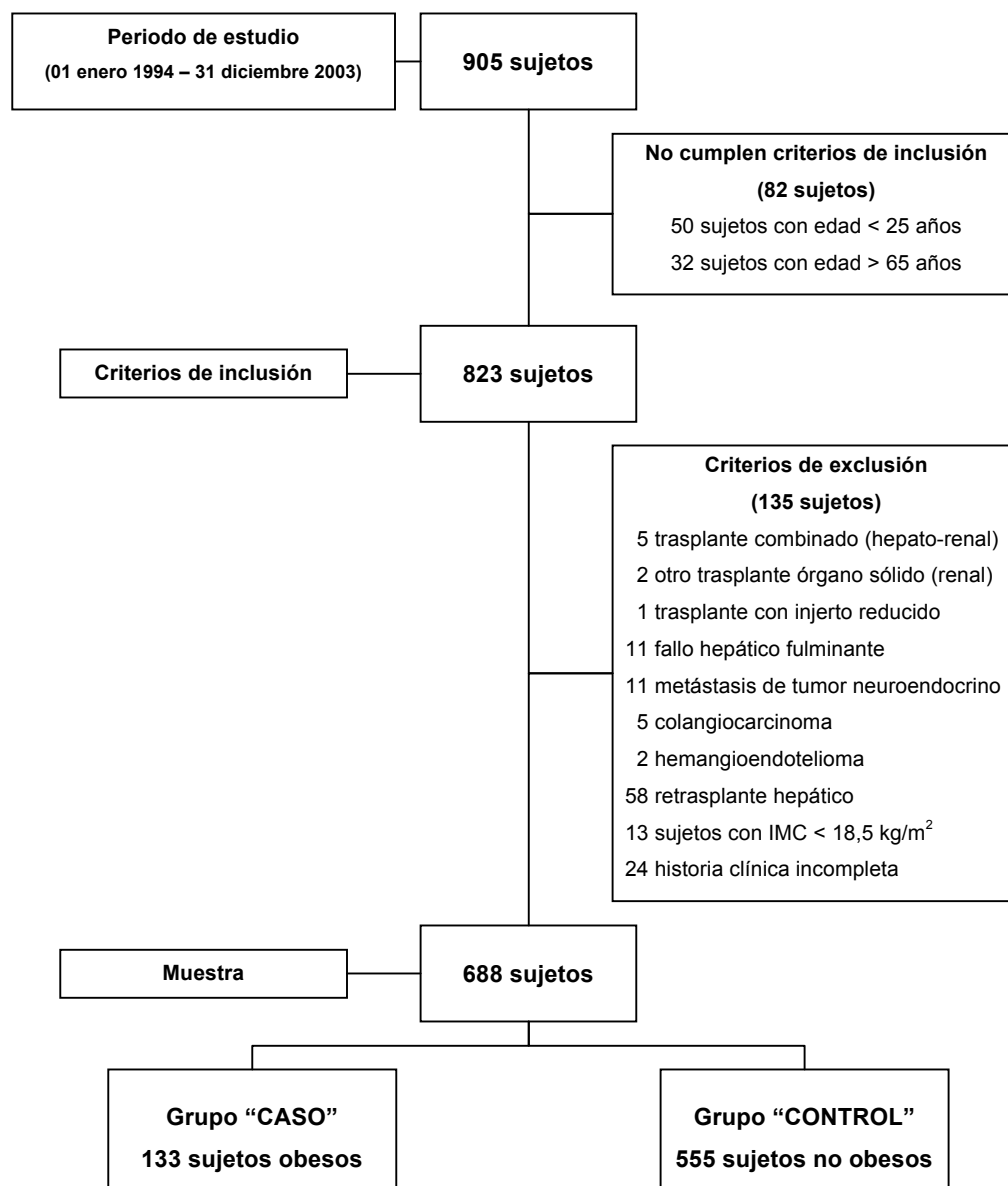
La edad media de los 688 individuos es de $53,3 \pm 8$ años de edad, y según la distribución por género, 476 (69,2%) son varones. Con respecto a las medidas antropométricas, la media del IMC es de $26,5 \pm 4$ kg/m² y 133 (19,3%) individuos son obesos (tabla 14).

Tabla 14. Características generales de los individuos antes del THO.

Variable	n = 688
Edad (años) *	$53,2 \pm 8$
Género	
Femenino (%)	212 (30,8)
Masculino (%)	476 (69,2)
IMC (kg/m ²) *	$26,5 \pm 4$
Obesidad	
No obeso (%)	555 (80,7)
Obeso (%)	133 (19,3)

* Media \pm desviación estándar

Figura 2. Diagrama de flujo de selección de unidades de estudio.



5.1.3 Riesgo cardiovascular de los individuos previo al THO.

Del total de la muestra, 393 (57,1%) sujetos presentan algún factor de riesgo cardiovascular, siendo los más frecuentes el tabaquismo y la DM, los que se diagnostican en 281 (40,8%) y 131 (19,0%) individuos respectivamente (tabla 15).

Tabla 15. Riesgo cardiovascular antes del THO.

Variable	n = 688
Riesgo cardiovascular (%)	393 (57,1)
Factores de riesgo cardiovascular	
HTA (%)	72 (10,5)
DM (%)	131 (19,0)
Dislipemia (%)	19 (2,8)
Síndrome metabólico (%)	8 (1,2)
Tabaquismo (%)	281 (40,8)

Por otra parte, en 85 (12,4%) sujetos se presenta alguna enfermedad cardiovascular, siendo la más prevalente la HTA y la cardiopatía isquémica, en 72 (84,7%) y 8 (9,4%) pacientes respectivamente (tabla 16).

Tabla 16. Enfermedad cardiovascular antes del THO.

Enfermedad cardiovascular	n = 85
Cardiopatía isquémica (%)	8 (9,4)
Accidente cerebro-vascular (%)	2 (2,4)
HTA (%)	72 (84,7)
Enfermedad valvular y otras cardiopatías (%)	3 (3,5)

5.1.4 Causas de THO y estado de la enfermedad hepática previo al trasplante.

Las causas más frecuente de indicación de THO son la cirrosis secundaria a VHC y la cirrosis por alcohol, en 373 (54,2%) y 279 (41%) individuos respectivamente, estando ambas presentes en 82 (11,9%) sujetos. Por otra parte, 205 (29,8%) pacientes tienen asociada a la enfermedad hepática un carcinoma hepatocelular (tabla 17).

Del punto de vista de los análisis bioquímicos en plasma, las medianas y valores extremos de creatinina, bilirrubina total e INR, son: 0,9 [0,1 – 8,1] mg/dl; 2,4 [0,2 – 47,2] mg/dl; y 1,4 [1,0 – 4,8], respectivamente; y según el estado de gravedad de la enfermedad hepática, 306 (44,5%) individuos están en estadio “B” y 259 (37,6%) en estadio “C” de la clasificación de Child-Pugh. Finalmente, la puntuación MELD tiene una mediana de 15, con valores extremos de 6 y 40 (tabla 17).

Tabla 17. Causas de THO y estado de gravedad de la enfermedad hepática.

Variable	n = 688
Causas de THO	
Cirrosis por VHC (%)	373 (54,2)
Cirrosis por alcohol (%)	279 (40,6)
Cirrosis por NASH (%)	8 (2,6)
Carcinoma hepatocelular (%)	205 (29,8)
Gravedad de enfermedad hepática	
Creatinina sérica (mg/dl) #	0,9 [0,1 – 8,1]
Bilirrubina total sérica (mg/dl) #	2,4 [0,2 – 47,2]
INR #	1,4 [1,0 – 4,8]
Clasificación de Child-Pugh	
Estadio A (%)	123 (17,9)
Estadio B (%)	306 (44,5)
Estadio C (%)	259 (37,6)
Puntuación MELD #	15 [6 – 40]

Mediana [valor mínimo y valor máximo]

5.1.5 Características de los donantes.

La edad media de los donantes es de $44,9 \pm 19$ años, y con relación al género, 414 (60,2%) son varones. El IMC medio es de $25,4 \pm 3$ kg/m², y 58 (8,4%) donantes son obesos. Con respecto a la estabilidad hemodinámica del donante, en el periodo que transcurre entre que se establece el diagnóstico de muerte encefálica y la extracción del injerto hepático, 239 (34,7%) presentan al menos un episodio de hipotensión, y 81 (11,8%) tienen una parada cardiaca durante la fase de mantenimiento del donante (tabla 18).

Tabla 18. Características generales de los donantes.

Variable	n = 688
Edad (años) *	$44,9 \pm 19$
Género	
Femenino (%)	274 (39,8)
Masculino (%)	414 (60,2)
IMC (kg/m ²) *	$25,4 \pm 3$
Obesidad (%)	58 (8,4)
Hipotensión (%)	239 (34,7)
Parada cardiaca (%)	81 (11,8)

* Media \pm desviación estándar

5.1.6 Variables relacionadas con la intervención quirúrgica.

Los tiempos de isquemia fría, caliente y total, presentan una mediana: 350, 40 y 395 minutos, respectivamente. Las complicaciones intraoperatorias se describen en 177 (25,7%) individuos, siendo las más frecuentes entre ellas, las alteraciones hemodinámicas y la hemorragia, en 136 (76,8%) y 41 (23,2%) pacientes; y en relación con las complicaciones hemodinámicas, del total de pacientes trasplantados, el síndrome de reperfusión se presenta en 131 (19,0%) individuos. Con respecto a los requerimientos de transfusión, el número de concentrados de hematíes transfundidos tiene una mediana de 3 unidades, con valores extremos de 0 y 22 unidades (tabla 19 y tabla 20).

Tabla 19. Características de la intervención quirúrgica.

Variable	n = 688
Tiempos de isquemia	
Fría #	350 [45 – 960]
Caliente #	40 [14 – 255]
Total #	395 [115 – 1025]
Complicaciones intraoperatorias (%)	177 (25,7)
Síndrome post-reperfusión (%)	131 (19,0)
Unidades de concentrado hematíes transfundidos #	3 [0 – 22]

Mediana [valor mínimo y valor máximo]

Tabla 20. Complicaciones intraoperatorias.

Complicación intraoperatoria	n = 177
Hemodinámica (%)	136 (76,8)
Hemorrágica (%)	41 (23,2)
Arritmias (%)	23 (13,0)
Quirúrgica (%)	9 (5,1)
Otra (%)	2 (1,1)

5.1.7 Variables relacionadas con el postoperatorio.

El tiempo de estancia postoperatoria en la Unidad de Reanimación, tiene una mediana de 3 días, con valores extremos de 0 y 104 días.

Con relación a las complicaciones postoperatorias, éstas se identifican en 452 (65,7%) individuos, y según la clasificación de Clavien-Dindo, 66 (9,6%) pacientes presentan una complicación grado I, y 219 (31,8%) grado II (tabla 21). La mortalidad postoperatoria se presenta en 73 (10,7%) pacientes, siendo la principal causa de muerte el fallo orgánico múltiple secundario a sepsis, que ocurre en 51 (69,8%) individuos (tabla 22).

Tabla 21. Complicaciones postoperatorias, según la clasificación de Clavien-Dindo.

Grado de complicación	n = 688
Grado 0 (sin complicaciones) (%)	236 (34,3)
Grado I (%)	66 (9,6)
Grado II (%)	219 (31,8)
Grado III – a (%)	20 (2,9)
Grado III – b (%)	25 (3,6)
Grado IV – a (%)	33 (4,8)
Grado IV – b (%)	16 (2,3)
Grado V (mortalidad) (%)	73 (10,7)

Tabla 22. Causas de muerte en el postoperatorio.

Causas de muerte	n = 73
Infecciones – sepsis (%)	51 (69,8)
Hemorragia (%)	6 (8,2)
Rechazo del injerto (agudo/crónico) (%)	1 (1,4)
Enfermedad cardiovascular (%)	7 (9,6)
Otras causas (%)	8 (11,0)

5.1.8 Medicamentos inmunosupresores.

Respecto a la inmunosupresión de los 615 individuos que reciben el alta hospitalaria, a 609 (99,1%) de ellos se les indica un inhibidor de la calcineurina, de los cuales 421 (68,5%) corresponde a ciclosporina y 188 (30,6%) a tacrolimus. Además, a 585 (95,1%) pacientes se les indica un esquema de inmunosupresión asociado con corticoides y a 241 (39,2%) se suma azatioprina, en un esquema de triple inmunosupresión (tabla 23).

Tabla 23. Inmunosupresión al alta hospitalaria.

Medicamento inmunosupresor	n = 615
Corticoide (%)	585 (95,1)
Ciclosporina (%)	421 (68,5)
Tacrolimus (%)	188 (30,6)
Micofenolato mofetilo (%)	49 (8,0)
Azatioprina (%)	241 (39,2)

5.1.9 Riesgo cardiovascular un año después del THO.

Al año del THO, 564 (82,0%) individuos continúan vivos. De ellos, 119 (21,1%) son obesos y 407 (72,2%) tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular. Los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes son la HTA y la DM, que se presentan en 299 (53,0%) y 192 (34,0%) sujetos, respectivamente (tabla 24). La enfermedad cardiovascular se diagnóstica en 306 (54,3%) pacientes, siendo la más frecuente la HTA, que se presenta en 286 (93,5%) individuos (tabla 25).

Tabla 24. Obesidad, riesgo cardiovascular tras un año del THO.

Variable	N = 564
Obesidad (%)	119 (21,1)
Riesgo cardiovascular (%)	407 (72,2)
Factores de riesgo cardiovascular	
HTA (%)	299 (53,0)
DM (%)	192 (34,0)
Dislipemia (%)	103 (18,3)
Síndrome metabólico (%)	72 (12,8)
Tabaquismo (%)	76 (13,5)

Tabla 25. Enfermedad cardiovascular tras un año del THO.

Enfermedad cardiovascular	n = 306
Cardiopatía isquémica (%)	14 (4,6)
Accidente cerebro-vascular (%)	5 (1,6)
HTA (%)	286 (93,5)
Enfermedad valvular y otras cardiopatías (%)	1 (0,3)

5.1.10 Riesgo cardiovascular a cinco años del THO.

Cinco años después del THO, 455 (66,1%) individuos están vivos, y de ellos, 102 (22,4%) son obesos y 328 (72,2%) presentan algún factor de riesgo cardiovascular. La HTA y DM son los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes, encontrándose presente en 245 (53,8%) y 145 (31,9%) de los sujetos vivos, respectivamente (tabla 26). La presencia de una enfermedad cardiovascular se diagnostica en 251 (55,7%) pacientes, y en 235 (93,6%) de ellos corresponde a HTA (tabla 27).

Tabla 26. Obesidad, riesgo cardiovascular tras cinco años del THO.

Variable	n = 455
Obesidad (%)	102 (22,4)
Riesgo cardiovascular (%)	328 (72,1)
Factores de riesgo cardiovascular	
HTA (%)	245 (53,8)
DM (%)	145 (31,9)
Dislipemia (%)	85 (18,7)
Síndrome metabólico (%)	58 (12,7)
Tabaquismo (%)	69 (15,2)

Tabla 27. Enfermedad cardiovascular tras cinco años del THO.

Enfermedad cardiovascular	n = 251
Cardiopatía isquémica (%)	11 (4,4)
Accidente cerebro-vascular (%)	4 (1,6)
HTA (%)	235 (93,6)
Enfermedad valvular y otras cardiopatías (%)	1 (0,4)

5.1.11 Patrón y gravedad de la hepatitis C recurrente tras un año del THO.

El estudio histopatológico anual del injerto hepático, en pacientes trasplantados por cirrosis secundaria a VHC, se realiza en 179 individuos. La mediana del índice de actividad histológica es de 7 puntos. Más de la mitad de los individuos presenta una actividad histológica grave, siendo de grado moderado y severo, en 77 (43,0%) y 31 (17,3%) pacientes, respectivamente. Con respecto al estadio de fibrosis hepática, 48

(26,8%) sujetos tienen una fibrosis grave, y de ellos 10 (5,6%) se encuentra en estadio de cirrosis (tabla 28).

Tabla 28. Patrón y gravedad de la hepatitis C recurrente tras un del THO.

Variable	n = 179
Índice de actividad histológica de Knodell #	7 [0 – 14]
Grado de actividad histológica, según índice de Knodell	
Sin actividad (%)	4 (2,2)
Mínimo (%)	6 (3,4)
Leve (%)	61 (31,4)
Moderado (%)	77 (43,0)
Severo (%)	31 (17,3)
Estadio de fibrosis, según Desmet	
F0 – Sin fibrosis (%)	66 (36,9)
F1 – Leve (%)	65 (36,3)
F2 – Moderado (%)	7 (3,9)
F3 – Severo (%)	31 (17,3)
F4 – Cirrosis (%)	10 (5,6)

Mediana [valor mínimo y valor máximo]

5.2. Análisis bivariado entre “casos” y “controles”.

5.2.1 Características demográficas de los individuos al momento del trasplante.

La prevalencia de obesidad es significativamente mayor en el género femenino, ya que 52 (24,5%) de 212 mujeres son obesas, contra 81 (17,0%) de 476 hombres. Sin embargo, la edad media no presenta diferencias significativas. Con relación a las medidas antropométricas, la media del IMC es significativamente mayor en el grupo de obesos, siendo ésta de $32,7 \pm 3 \text{ kg/m}^2$, contra $25,1 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ de los no obesos (tabla 29).

Tabla 29. Características generales de obesos y no obesos antes del THO.

Variable	Obesos n = 133	No obesos n = 555	p	OR	IC _{95%}
Edad (años) *	53,4 \pm 8	53,2 \pm 8	0,974	-	-
Género #					
Femenino (%)	52 (24,5)	160 (75,5)	0,021 &	1,58	1,07 – 2,35
Masculino (%)	81 (17,0)	395 (83,0)			
IMC (kg/m ²) *	32,7 \pm 3	25,1 \pm 3	< 0,001 &	-	-

* Media \pm desviación estándar; prueba estadística U de Mann-Whitney

Prueba estadística: χ^2 de Pearson

& Significación estadística (valor p < 0,05)

5.2.2 Riesgo cardiovascular previo al THO.

El síndrome metabólico presenta una prevalencia significativamente mayor en el grupo de los obesos, ya que este factor está presente en 5 (3,8%) de 133 individuos obesos, contra 3 (0,5%) de 555 no obesos. En cambio, la prevalencia del resto de factores de riesgo en ambos grupos, no presenta diferencias significativas (tabla 30).

Con relación a la prevalencia de la enfermedad cardiovascular, ésta no presenta diferencias significativa entre ambos grupos, ya que se presenta en 21 (15,5) sujetos obesos y en 64 (11,5%) no obesos. La enfermedad cardiovascular más frecuente en ambos grupos es la HTA, seguida por la cardiopatía isquémica (tabla 31).

Tabla 30. Riesgo y enfermedad cardiovascular, en obesos y no obesos, antes del THO.

Variable	Obesos n = 133	No obesos n = 555	p	OR	IC 95%
Riesgo cardiovascular (%) #	72 (54,1)	321 (57,8)	0,438	0,860	0,59 – 1,26
Factores de riesgo cardiovascular					
HTA (%) #	19 (14,3)	53 (9,5)	0,109	1,58	0,90 – 2,77
DM (%) #	22 (16,5)	109 (19,6)	0,487	0,81	0,49 – 1,34
Dislipemia (%) +	4 (3,0)	15 (2,7)	0,773	1,12	0,36 – 3,42
Síndrome metabólico (%) +	5 (3,8)	3 (0,5)	0,009 &	7,19	1,70 – 30,46
Tabaquismo (%) #	45 (33,8)	236 (42,5)	0,083	0,69	0,46 – 1,03
Enfermedad cardiovascular (%) #	21 (15,8)	64 (11,5)	0,180	1,44	0,84 – 2,45

Prueba estadística: χ^2 de Pearson

+ Prueba estadística: prueba exacta de Fisher

& Significación estadística (valor p < 0,05)

Tabla 31. Tipo de enfermedad cardiovascular, en obesos y no obesos, antes del THO.

Tipo de enfermedad cardiovascular	Obesos n = 21	No obesos n = 64
Cardiopatía isquémica (%)	2 (9,5)	6 (9,4)
Accidente cerebro-vascular (%)	0 (0,0)	2 (3,1)
HTA (%)	19 (90,5)	53 (82,8)
Enfermedad valvular y otras cardiopatías (%)	0 (0,0)	3 (4,7)

5.2.3 Causas de THO y estado de la enfermedad hepática previo al trasplante.

Las causas de THO se distribuyen en forma homogénea y sin diferencias significativas entre ambos grupos, siendo las más prevalentes la cirrosis secundaria a VHC y a alcohol. De igual modo, la prevalencia de hepatocarcinoma celular entre obesos y no obesos, no presenta diferencias significativas (tabla 32).

Con respecto a las pruebas bioquímicas previo al THO, el estadio de gravedad de la enfermedad hepática y la puntuación MELD, éstos tampoco presentan diferencias estadísticamente significativas (tabla 33).

Tabla 32. Causas de THO en obesos y no obesos.

Causas de THO	Obesos n = 133	No obesos n = 555	p	OR	IC 95%
Cirrosis por VHC (%) #	79 (59,4)	294 (53,0)	0,215	1,30	0,86 – 1,91
Cirrosis por alcohol (%) #	60 (45,1)	219 (39,5)	0,233	1,26	0,86 – 1,85
Cirrosis por NASH (%) +	2 (1,5)	16 (2,9)	0,548	0,51	0,12 – 2,27
Carcinoma hepatocelular (%) #	44 (33,1)	161 (29,0)	0,356	1,21	0,81 – 1,81

Prueba estadística: χ^2 de Pearson

+ Prueba estadística: prueba exacta de Fisher

Tabla 33. Gravedad de la enfermedad hepática, en obesos y no obesos.

Variable	Obesos n = 133	No obesos n = 555	p	OR	IC 95%
Gravedad de enfermedad hepática					
Creatinina sérica (mg/dl) #	0,9 [0,3 – 3,0]	0,9 [0,1 – 8,1]	0,978	-	-
Bilirrubina total sérica (mg/dl) #	2,5 [0,2 – 31,1]	2,4 [0,2 – 47,2]	0,515	-	-
INR #	1,4 [1,0 – 4,3]	1,4 [1,0 – 4,8]	0,937	-	-
Clasificación de Child-Pugh					
Estadio A (%) *	19 (14,3)	104 (18,7 %)	0,281	0,72	0,43 – 1,23
Estadio B (%) *	68 (51,1)	238 (42,9 %)	0,086	0,85	0,95 – 2,04
Estadio C (%) *	46 (34,6)	213 (38,4 %)	0,477	1,39	0,57 – 1,26
Puntuación MELD &	15,6 ± 6	15,4 ± 6	0,997	-	-

Mediana [valor mínimo y valor máximo]; & Media y desviación estándar; prueba estadística U de Mann-Whitney

* Prueba estadística: χ^2 de Pearson

5.2.4 Características de los donantes.

La edad media y la distribución por género de los donantes no presenta diferencias significativas entre ambos grupos. Es de destacar que el género masculino tiende a una mayor prevalencia de obesidad, ya que 90 (21,7%) de 414 varones son obesos, contra 43 (15,7%) de 274 mujeres. Con respecto a las características antropométricas, el IMC y la prevalencia de obesidad de los donantes es significativamente mayor en el grupo de receptores obesos de THO. Por el contrario, las variables relacionadas con la estabilidad hemodinámica del donante (hipotensión y parada cardíaca), no presentan diferencias significativas entre los grupos de estudio (tabla 34).

Tabla 34. Características generales de los donantes, en obesos y no obesos.

Variable	Obesos n = 133	No obesos n = 555	p	OR	IC _{95%}
Edad (años) *	46,1 ± 18	44,6 ± 19	0,376	-	-
Género					
Femenino (%)	43 (15,7)	231 (84,3)	0,062	1,49	1,00 – 2,28
Masculino (%)	90 (21,7)	324 (78,3)			
IMC (kg/m ²) *	26,8 ± 4	25,0 ± 3	< 0,001 ^{&}	-	-
Obesidad (%)	25 (18,8)	33 (5,9)	< 0,001 ^{&}	3,66	2,09 – 6,41
Hipotensión (%)	48 (36,1)	191 (34,4)	0,715	1,08	0,73 – 1,60
Parada cardíaca (%)	18 (13,5)	63 (11,4)	0,483	1,22	0,70 – 2,14

* Media ± desviación estándar; prueba estadística U de Mann-Whitney

Prueba estadística: χ^2 de Pearson

& Significación estadística (valor p < 0,05)

5.2.5 Características de la intervención quirúrgica.

Las variables relacionadas con la intervención quirúrgica, tales como los tiempos de isquemias, presencia de síndrome de reperfusión y unidades de concentrados de hematíes transfundidos no presentan diferencias significativas entre los grupos de obesos y no obesos (tabla 35).

Las complicaciones intraoperatorias se presentan con mayor frecuencia en obesos, 40 (30,1%) contra 137 (24,7%) sujetos no obesos, pero esta diferencia no alcanza la significación estadística (tabla 35). Con respecto al tipo de complicación intraoperatoria, la inestabilidad hemodinámica y la hemorragia, son las que con mayor frecuencia se presentan en ambos grupos (tabla 36).

Tabla 35. Características de la intervención quirúrgica, en obesos y no obesos.

Variable	Obesos n = 133	No obesos n = 555	p	OR	IC 95%
Tiempos de isquemia					
Fría #	360 [60 – 850]	350 [45 – 960]	0,794	-	-
Caliente #	40 [15 – 105]	40 [14 – 255]	0,942	-	-
Total #	400 [120 – 880]	395 [115 – 1025]	0,773	-	-
Síndrome post-reperusión (%) *	30 (22,6)	101 (18,2)	0,250	1,31	0,83 – 2,07
Unidades de concentrado hematíes transfundidos #	3 [0 – 14]	3 [0 – 22]	0,055	-	-
Complicaciones intraoperatorias (%) *	40 (30,1)	137 (24,7)	0,201	1,31	0,86 – 1,99

Mediana [valor mínimo y valor máximo]; prueba estadística U de Mann-Whitney

- Prueba estadística: χ^2 de Pearson

Tabla 36. Complicaciones intraoperatorias en obesos y no obesos.

Complicación intraoperatorias	Obesos n = 40	No obesos n = 137
Hemodinámica (%)	33 (82,5)	103 (75,2)
Hemorrágica (%)	8 (20,0)	33 (24,1)
Arritmias (%)	4 (10,0)	19 (13,9)
Quirúrgica (%)	1 (2,5)	8 (5,8)
Otra (%)	1 (2,5)	1 (0,7)

5.2.6 Morbilidad y mortalidad postoperatoria en ambos grupos de estudio.

El tiempo de estancia postoperatoria en la Unidad de Reanimación tiene una mediana de 3 días en ambos grupos, con valores extremos de 1 y 69 días en los obesos, y de 0 y 104 días en los no obesos.

Con relación a la prevalencia de las complicaciones postoperatorias, no hay diferencias significativas entre los grupos, ya que éstas se presentan en 86 (64,7%) individuos obesos y en 366 (65,9%) no obesos. Sin embargo, según la clasificación de Clavien-Dindo, los sujetos obesos tienden a presentar una mayor tasa de complicaciones grado III ó más, ya que 41 (30,8%) sujetos obesos contra 126 (22,7%) no obesos tienen complicaciones postoperatorias de este tipo (tabla 37 y tabla 38).

Tabla 37. Morbilidad y mortalidad postoperatoria, en obesos y no obesos.

Variable	Obesos n = 133	No obesos n = 555	p	OR	IC 95%
Morbilidad postoperatoria (%) *	86 (64,7)	366 (65,9)	0,779	0,95	0,64 – 1,41
Morbilidad postoperatoria mayor de grado II (%) *	41 (30,8)	126 (22,7)	0,050	1,52	0,99 – 2,31
Mortalidad postoperatoria (%) *	14 (10,5)	59 (10,6)	0,972	0,99	0,53 – 1,83

- Prueba estadística: χ^2 de Pearson

Tabla 38. Complicaciones postoperatorias según clasificación de Clavien, en obesos y no obesos.

Grado de complicación	Obesos n = 133	No obesos n = 555
Grado 0 (%)	47 (35,3)	189 (34,1)
Grado I (%)	12 (9,0)	54 (9,7)
Grado II (%)	33 (24,8)	186 (33,5)
Grado III a (%)	4 (3,0)	16 (2,9)
Grado III b (%)	10 (7,5)	15 (2,7)
Grado IV a (%)	9 (6,8)	24 (4,3)
Grado IV b (%)	4 (3,0)	12 (2,2)
Grado V (%)	14 (10,5)	59 (10,6)

Con respecto a la mortalidad postoperatoria, ésta tampoco presenta diferencias significativas entre los grupos de estudio, ya que 14 (10,5%) individuos obesos y 59 (10,6%) no obesos fallecen en la fase postoperatoria del trasplante, siendo la causa de muerte más frecuente, en ambos grupos, la patología infecciosa asociada a sepsis (tabla 37 y tabla 39).

Tabla 39. Causas de mortalidad postoperatoria, en obesos y no obesos.

Causas de muerte	Obesos n = 14	No obesos n = 59
Infecciones – sepsis (%)	11 (78,6)	40 (67,8)
Hemorragia (%)	2 (14,3)	4 (6,8)
Rechazo del injerto (%)	0 (0,0)	1 (1,7)
Enfermedad cardiovascular (%)	1 (7,1)	6 (10,2)
Otras causas (%)	0 (0,0)	8 (13,5)

5.2.7 Inmunosupresión.

Los medicamentos inmunosupresores indicados al alta hospitalaria, no difieren entre ambos grupos de estudio. Es así como los inhibidores de la calcineurina se indican en 118 (99,1%) individuos obesos y en 491 (99,0%) no obesos; aunque, ciclosporina se indica en 75 (63,0%) sujetos obesos, contra 346 (69,8%) no obesos, y tacrolimus en 43 (36,1%) individuos obesos, contra 145 (29,2%) no obesos, diferencia que no alcanza la significación estadística. Con respecto al resto de medicamentos inmunosupresores indicados, tampoco se observan diferencias significativas entre obesos y no obesos (Tabla 40).

Tabla 40. Inmunosupresión al alta hospitalaria de obesos y no obesos.

Medicamento inmunosupresor	Obesos n = 119	No obesos n = 496	p	OR	IC 95%
Corticoide (%) *	112 (94,1)	473 (95,4)	0,571	0,78	0,33 – 1,86
Ciclosporina (%) *	75 (63,0)	346 (69,8)	0,156	0,74	0,49 – 1,12
Tacrolimus (%) *	43 (36,1)	145 (29,2)	0,142	1,37	0,90 – 2,09
Micofenolato mofetilo (%) *	8 (6,7)	41 (8,3)	0,711	0,80	0,37 – 1,75
Azatioprina (%) *	41 (34,5)	200 (40,3)	0,283	0,78	0,51 – 1,18

* Prueba estadística: χ^2 de Pearson

5.2.8 Riesgo y enfermedad cardiovascular tras un año del THO.

a) Obesidad.

Tras un año del THO, hay 564 sujetos vivos. En este grupo de individuos, la obesidad se observa, antes del trasplante en 107 (19,0%) sujetos, y un año después en 119 (21,1%), lo cual significa un aumento de la prevalencia, pero que no alcanza la significación estadística (tabla 41).

Tabla 41. Obesidad previa y un año después del THO.

En la fecha del THO	Un año después del THO		Total (%)
	No obeso	Obeso	
No obeso	413	44	457 (81,0)
Obeso	32	75	107 (19,0) [#]
Total (%)	445 (78,9)	119 (21,1) [#]	564 (100,0)

[#] Prueba de Mc Nemar, valor p = 0,207

Con relación a la prevalencia de obesidad un año después del trasplante en cada grupo de estudio, ésta es significativamente mayor en los obesos, ya que se observa en 75 (70,1%) de 107 sujetos vivos del grupo “caso”, contra 44 (9,6%) de 457 sujetos vivos del grupo “control” (tabla 41 y tabla 42).

b) Riesgo cardiovascular.

Un año después del THO, 81 (75,7%) sujetos del grupo “caso” y 326 (71,3%) del grupo “control”, presentan al menos un factor de riesgo cardiovascular, diferencia que no alcanza la significación estadística; sin embargo, al comparar cada factor de riesgo cardiovascular por separado, la prevalencia de HTA y síndrome metabólico del grupo “caso” es significativamente mayor que la del grupo “control”, ya que un año después del trasplante, la HTA se diagnostica en 68 (63,6%) sujetos obesos contra 231 (50,5%) de los no obesos, y el síndrome metabólico en 28 (26,2%) individuos obesos, contra 44 (9,6%) no obesos. El resto de los factores de riesgo cardiovascular (DM, dislipemia y tabaquismo) no presentan diferencias significativas entre ambos grupos de estudio (tabla 42).

Tabla 42. Obesidad, riesgo y enfermedad cardiovascular tras un año del THO.

Variable	Obesos n = 107	No obesos n = 457	p	OR	IC 95%
Obesidad (%) #	75 (70,1)	44 (9,6)	< 0,001 &	22,0	13,11 – 36,91
Riesgo cardiovascular (%) #	81 (75,7)	326 (71,3)	0,431	1,25	0,77 – 2,04
Factores de riesgo cardiovascular					
HTA (%) #	68 (63,6)	231 (50,5)	0,020 &	1,71	1,11 – 2,63
DM (%) #	34 (31,8)	158 (34,6)	0,663	0,88	0,56 – 1,38
Dislipemia (%) #	20 (18,7)	83 (18,2)	0,898	1,04	0,60 – 1,78
Síndrome metabólico (%) #	28 (26,2)	44 (9,6)	< 0,001 &	3,33	1,96 – 5,66
Tabaquismo (%) #	12 (11,2)	64 (14,0)	0,546	0,78	0,40 – 1,50
Enfermedad cardiovascular (%) #	68 (63,6)	238 (52,1)	0,042 &	1,60	1,04 – 2,48

Prueba estadística: χ^2 de Pearson

& Significación estadística (valor p < 0,05)

c) Enfermedad cardiovascular.

Un año después del trasplante, la prevalencia de ECV es mayor en el grupo de obesos, ya que ésta se diagnostica en 68 (63,6%) sujetos de ellos, contra 238 (52,1%) de los no obesos. Con respecto al tipo de ECV, la HTA es la más frecuente en ambos grupos, estando presente en 66 (97%) sujetos obesos con ECV y en 220 (92,4%) no obesos con ECV (tabla 43).

Tabla 43. Tipos de enfermedad cardiovascular tras un año del THO.

Tipo de enfermedad cardiovascular	Obesos n = 68	No obesos n = 238
Cardiopatía isquémica (%)	1 (1,5)	13 (5,5)
Accidente cerebro-vascular (%)	1 (1,5)	4 (1,7)
HTA (%)	66 (97,0)	220 (92,4)
Enfermedad valvular y otras cardiopatías (%)	0 (0,0)	1 (0,4)

5.2.9 Riesgo y enfermedad cardiovascular después de cinco años del THO.

a) Obesidad.

Cinco años después del THO, se encuentran vivos 455 sujetos, en los cuales existe un aumento significativo de la prevalencia de obesidad, desde el momento en que se realiza el trasplante hasta 5 años después del mismo, ya que en ellos la obesidad se

diagnostica, en la fase previa al trasplante, en 83 (18,2%) sujetos, y cinco años después del trasplante, en 102 (22,4%) individuos (tabla 44).

Tabla 44. Obesidad previa y cinco años después del THO.

En la fecha del THO	Cinco años después del THO		Total (%)
	No obeso	Obeso	
No obeso	332	40	372 (81,8)
Obeso	21	62	83 (18,2) [#]
Total (%)	353 (77,6)	102 (22,4) [#]	455 (100,0)

[#] Prueba de Mc Nemar, valor p = 0,020

Con respecto a la prevalencia de la obesidad cinco años después del THO en los casos y controles, ésta es significativamente mayor en los obesos, ya que la obesidad se presenta en 62 (74,7%) de 83 sujetos vivos del grupo “caso”, contra 40 (10,8%) de 372 sujetos vivos del grupo “control” (tabla 44 y tabla 45).

b) Riesgo cardiovascular.

A los cinco años del THO, 64 (77,1%) pacientes de los casos y 264 (71,0%) de los controles, presentan al menos un factor de riesgo cardiovascular, diferencia que no es estadísticamente significativa. Al realizar una comparación ente cada uno de los factores de riesgo cardiovascular, se observa que la HTA tiende a ser mayor en el grupo de obesos, 52 (62,7%) sujetos contra 193 (51,9%) pacientes no obesos, y que el síndrome metabólico es significativamente mayor en los obesos, ya que este síndrome está presente en 21 (25,3%) de los casos y en 37 (9,9%) de los controles. Los otros factores de riesgo cardiovascular (DM, dislipemia y tabaquismo) no presentan diferencias significativas entre ambos grupos de estudio (tabla 45).

Tabla 45. Obesidad, riesgo y enfermedad cardiovascular tras cinco años del THO.

Variable	Obesos n = 83	No obesos n = 372	p	OR	IC 95%
Obesidad (%) #	62 (74,7)	40 (10,8)	< 0,001 &	24,5	13,53 – 44,37
Riesgo cardiovascular (%) #	64 (77,1)	264 (71,0)	0,321	1,38	0,79 – 2,41
Factores de riesgo cardiovascular					
HTA (%) #	52 (62,7)	193 (51,9)	0,097	1,56	0,95 – 2,53
DM (%) #	24 (28,9)	121 (32,5)	0,611	0,84	0,50 – 1,42
Dislipemia (%) #	17 (20,5)	68 (18,3)	0,642	1,15	0,64 – 2,09
Síndrome metabólico (%) #	21 (25,3)	37 (9,9)	< 0,001 &	3,07	1,68 – 5,59
Tabaquismo (%) #	12 (14,5)	57 (15,3)	0,843	0,93	0,48 – 1,83
Enfermedad cardiovascular (%) #	52 (62,7)	199 (53,5)	0,163	1,46	0,89 – 2,38

Prueba estadística: χ^2 de Pearson

& Significación estadística (valor p < 0,05)

c) Enfermedad cardiovascular.

Con respecto a la ECV a los cinco años del trasplante, la prevalencia es mayor en el grupo de obesos, ya que la ECV se diagnostica en 52 (62,7%) sujetos de obesos, contra 199 (53,5%) de no obesos, pero esta diferencia no alcanza la significación estadística. Finalmente, el tipo de ECV más frecuente en ambos grupos es la HTA, la cual se diagnostica en 51 (98,1%) sujetos obesos con ECV y en 184 (92,5%) no obesos con ECV (tabla 46).

Tabla 46. Tipos de enfermedad cardiovascular tras cinco años del THO.

Tipo de enfermedad cardiovascular	Obesos n = 52	No obesos n = 199
Cardiopatía isquémica (%)	1 (1,9)	10 (5,0)
Accidente cerebro-vascular (%)	0 (0,0)	4 (2,0)
HTA (%)	51 (98,1)	184 (92,5)
Enfermedad valvular y otras cardiopatías (%)	0 (0,0)	1 (0,5)

5.2.10 Patrón y gravedad de la hepatitis C recurrente.

El estudio histopatológico a un año del THO se realizó en 41 sujetos obesos y 138 no obesos. El índice de actividad histológica de Knodell no presenta diferencias estadísticas entre los casos y controles, ya que la mediana en ambos grupos es de 7 puntos, con valores extremos de 2 y 14 en obesos, y de 0 y 13 en no obesos (tabla 47). Con respecto a la actividad histológica, ésta tiene un carácter grave en 24 (58,5%) de 41 sujetos obesos y en 84 (60,9%) de 138 no obesos, diferencia no es significativa entre los grupos de estudio (tabla 47 y tabla 48). De igual modo, el estadio de fibrosis es grave en 13 (31,7%) sujetos obesos y en 35 (25,4%) no obesos, diferencia que tampoco alcanza la significación estadística (tabla 47 y tabla 49)

Tabla 47. Patrón y gravedad de hepatitis C recurrente tras un año del THO, en obesos y no obesos.

Variable	Obesos n = 41	No obesos n = 138	p	OR	IC _{95%}
Índice de actividad histológica de Knodell #	7 [2 – 14]	7 [0 – 13]	0,668	-	-
Actividad histológica grave (%) *	24 (58,5)	84 (60,9)	0,789	0,91	0,45 – 1,84
Fibrosis grave (%) *	13 (31,7)	35 (25,4)	0,421	1,37	0,64 – 2,93

Mediana [valor mínimo y valor máximo]; prueba estadística U de Mann-Whitney

* Prueba estadística: χ^2 de Pearson

Tabla 48. Grado de actividad histológica.

Grado de actividad histológica, según índice de Knodell	Obesos n = 41	No obesos n = 138
Sin actividad (%)	0 (0,0)	4 (2,9)
Mínimo (%)	1 (2,4)	5 (3,6)
Leve (%)	16 (39,0)	45 (32,6)
Moderado (%)	15 (36,6)	62 (44,9)
Severo (%)	9 (22,0)	22 (15,9)

Tabla 49. Estadio de fibrosis del injerto hepático.

Estadio de fibrosis, según Desmet	Obesos n = 41	No obesos n = 138
F0 – Sin fibrosis (%)	13 (31,7)	53 (38,4)
F1 – Leve (%)	15 (36,6)	50 (36,2)
F2 – Moderado (%)	1 (2,4)	6 (4,3)
F3 – Severo (%)	9 (22,0)	22 (15,9)
F4 – Cirrosis (%)	3 (7,3)	7 (5,1)

5.3. Análisis de supervivencia.

5.3.1 Supervivencia global de la muestra.

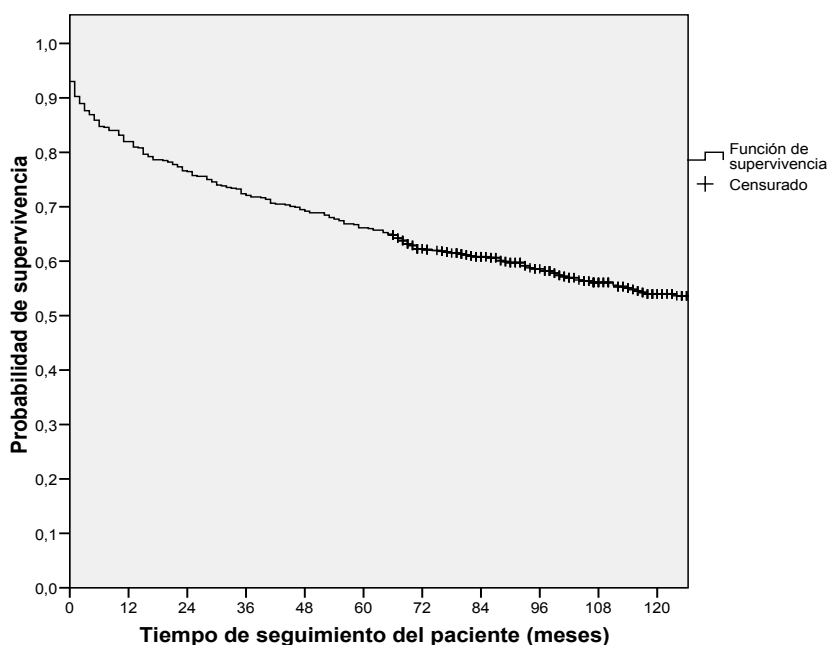
La mediana de seguimiento de toda la muestra es de 86 meses, con un valor mínimo y máximo, de 0 y 185 meses.

Con respecto al tiempo de supervivencia de los pacientes, ésta tiene una media y mediana estimada de 114,5 y 148 meses, respectivamente; y en relación con la supervivencia actuarial, la tasa de supervivencia a un año es de 82% y a cinco años del 66% (tabla 50 y figura 3).

Tabla 50. Supervivencia actuarial de los individuos trasplantados.

Momento de inicio del intervalo de tiempo (meses)	Sujetos expuestos a riesgo de muerte	Sujetos que fallecen al final del intervalo	Proporción acumulada de supervivencia al final del intervalo
0	688	124	0,82
12	564	37	0,77
24	527	29	0,72
36	498	20	0,69
48	478	23	0,66

Figura 3. Curva de supervivencia actuarial de los individuos trasplantados.



5.3.2 Causas de muerte a un año del trasplante.

Al año del trasplante fallecen 124 individuos; las causas de muerte más frecuentes son las patologías infecciosas asociadas a sepsis, que se presentan en 64 (51,6%) sujetos, seguido por la recidiva de la enfermedad en 20 (16,1%) sujetos.

De estos pacientes que fallecen durante el primer año, 73 (58,9%) mueren en el postoperatorio, y 51 (41,1%) en el periodo posterior a éste. En estos últimos individuos, la principal causa de muerte es la recidiva de la enfermedad (tabla 51).

Tabla 51. Causas de muerte durante el primer año del THO.

Causas de muerte	Mortalidad postoperatoria n = 73	Mortalidad después del postoperatorio n = 51	Total de mortalidad a un año del THO n = 124
Infecciones – sepsis (%)	51 (69,8)	13 (25,5)	64 (51,6)
Hemorragia (%)	6 (8,2)	3 (5,9)	9 (7,3)
Rechazo del injerto (agudo/crónico) (%)	1 (1,4)	5 (9,8)	6 (4,8)
Enfermedad cardiovascular (%)	7 (9,6)	5 (9,8)	12 (9,7)
Tumores (%)	0 (0,0)	4 (7,8)	4 (3,2)
Recidiva de la enfermedad (%)	0 (0,0)	20 (39,2)	20 (16,1)
Otras causas (%)	8 (11,0)	1 (2,0)	9 (7,3)

5.3.3 Causas de muerte a cinco años del trasplante.

Durante los primeros cinco años del trasplante, fallecen 233 sujetos, siendo las enfermedades infecciosas y la recidiva de la enfermedad, las causas más frecuente de muerte, ya que estas se presentan en 80 (34,3%) y 74 (31,8%) pacientes trasplantados, respectivamente.

Del total de pacientes fallecidos a los cinco años, 124 (53,2%) mueren durante el primer año del THO y los 109 (46,8%) restantes durante los cuatro años siguientes. En estos 109 pacientes, la recidiva de la enfermedad, en 54 (49,5%) sujetos, y la patología tumoral, en 21 (19,3%), son las causas más frecuentes de muerte (tabla 52).

Tabla 52. Causas de muerte durante los 5 años del THO.

Causas de muerte	Mortalidad a un año del THO n = 124	Mortalidad después de un año del THO n = 109	Total de mortalidad a 5 años del THO n = 233
Infecciones – sepsis (%)	64 (51,6)	16 (14,7)	80 (34,3)
Hemorragia (%)	9 (7,3)	0 (0,0)	9 (3,8)
Rechazo del injerto (agudo/crónico) (%)	6 (4,8)	6 (5,5)	12 (5,2)
Enfermedad cardiovascular (%)	12 (9,7)	7 (6,4)	19 (8,2)
Tumores (%)	4 (3,2)	21 (19,3)	25 (10,7)
Recidiva de la enfermedad (%)	20 (16,1)	54 (49,5)	74 (31,8)
Otras causas (%)	9 (7,3)	5 (4,6)	14 (6,0)

5.3.4 Análisis de supervivencia entre casos y controles.

La mediana de seguimiento de los obesos es de 80 meses, con valores extremos de 0 y 183 meses; y en cambio, para los no obesos, es de 187 meses, con valor mínimo y máximo de 0 y 185 meses. Aunque el seguimiento es menor para el grupo de los obesos, esta diferencia no alcanza la significación estadística (tabla 53).

Tabla 53. Tiempo de seguimiento de casos y controles.

Tiempo de seguimiento	Obesos n = 133	No obesos n = 555	p
Mediana y rango	80 [0 – 183]	87 [0 – 185]	–
Media \pm desviación estándar	75,0 \pm 52	82,0 \pm 54	0,178 *

Prueba estadística: U de Mann-Whitney

El análisis de las curvas de supervivencia actuarial no muestra diferencias significativas entre los casos y controles (figura 4), siendo la media estimada del tiempo de supervivencia para obesos y no obesos, de 108 y 116 meses, respectivamente (tabla 54).

Con respecto a las tasas de supervivencia a uno y cinco años, ésta son de 80% y 62% para los obesos, y de 82% y 67% para los no obesos (tabla 55, tabla 56).

Figura 4. Curva de supervivencia actuarial de los individuos trasplantados.

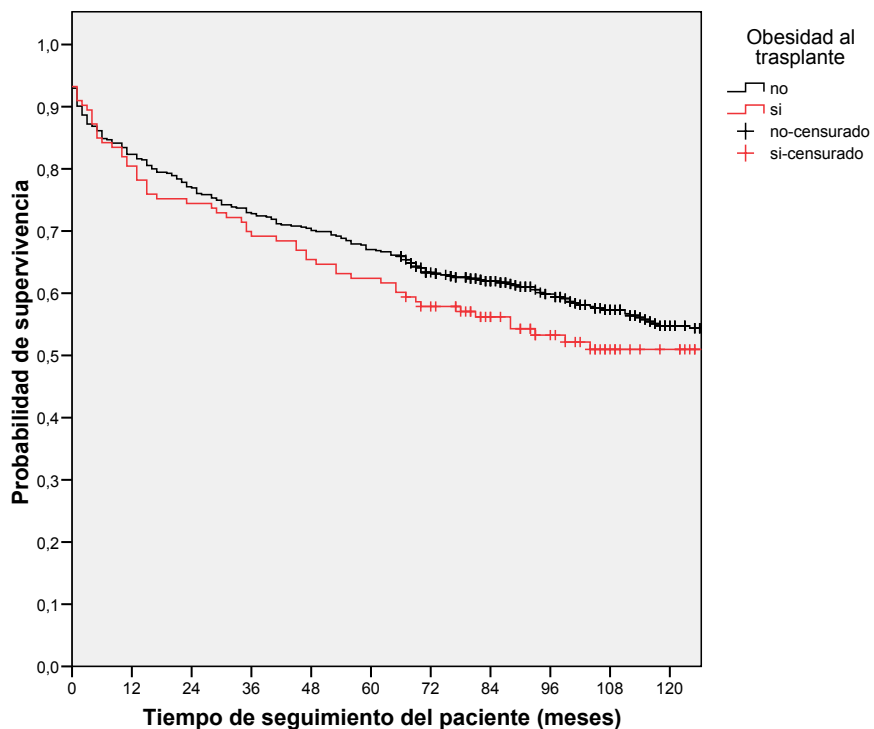


Tabla 54. Tiempo de supervivencia de casos y controles.

Grupos de estudio	Grupo caso "obesos"		Grupo control "no obesos"		p
	Media estimada	IC _{95%}	Media Estimada	IC _{95%}	
Tiempo de supervivencia (meses)	108,0	94,5 – 121,5	115,9	109,4 – 122,6	0,317

Prueba estadística: Rangos logarítmicos de Mantel-Cox

Tabla 55. Supervivencia actuarial de individuos obesos trasplantados.

Momento de inicio del intervalo de tiempo (meses)	Sujetos expuestos a riesgo de muerte	Sujetos que fallecen al final del intervalo	Proporción acumulada de supervivencia al final del intervalo
0	133	26	0,80
12	107	8	0,74
24	99	6	0,70
36	93	6	0,65
48	87	4	0,62

Tabla 56. Supervivencia actuarial de individuos no obesos trasplantados.

Momento de inicio del intervalo de tiempo (meses)	Sujetos expuestos a riesgo de muerte	Sujetos que fallecen al final del intervalo	Proporción acumulada de supervivencia al final del intervalo
0	555	98	0,82
12	457	29	0,77
24	428	23	0,73
36	405	14	0,70
48	391	13	0,67

5.3.5 Causas de muerte en casos y controles a un año del trasplante.

Durante el primer año del trasplante, fallecen 26 (19,5%) de los 133 sujetos obesos, y 98 (17,7%) de los no obesos, diferencia que no alcanza la significación estadística (tabla 57).

Tabla 57. Mortalidad a un año del trasplante en obesos y no obesos.

En la fecha del THO	Un año después del THO		Total (%)
	Vivos	Muertos	
No obeso (%)	457 (82,3)	98 (17,7)	555 (100,0)
Obeso (%)	107 (80,5)	26 (19,5)	133 (100,0)
Total (%)	564 (82,0)	124 (18,0)	688 (100,0)

Prueba estadística: χ^2 de Pearson, p = 0,610

De los 26 pacientes obesos que fallecen, 11 (42%) muertes corresponden a procesos infecciosos y 5 (19%) a recidiva de la enfermedad; sin embargo, 14 (54%) fallecen durante el postoperatorio y 12 (46%) en el periodo posterior; siendo la causa de muerte más frecuente, en estos últimos paciente, la recidiva de la enfermedad (tabla 58).

Con respecto a los 98 pacientes no obesos, que fallecen en este periodo de tiempo analizado, las causas más frecuente de muerte son las patologías infecciosas, que se presentan en 53 (54%) individuos, seguido por la recidiva de la enfermedad en 15 (15%) pacientes. Por otra parte, 59 (60%) pacientes fallecen en el postoperatorio, y 39 (40%) después de este periodo, y de estos últimos, 15 (39%) corresponden a recidiva de la enfermedad y 13 (33%) a enfermedades infecciosas (tabla 59).

Tabla 58. Causas de muerte en obesos, durante el primer año del THO.

Causas de muerte	Mortalidad postoperatoria n = 14	Mortalidad después del postoperatorio n = 12	Total de mortalidad a un año del THO n = 26
Infecciones – sepsis (%)	11 (78,6)	0 (0,0)	11 (42,3)
Hemorragia (%)	2 (14,3)	1 (8,3)	3 (11,6)
Rechazo del injerto (agudo/crónico) (%)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (3,7)
Enfermedad cardiovascular (%)	1 (7,1)	2 (16,7)	3 (11,6)
Tumores (%)	0 (0,0)	3 (25,0)	3 (11,6)
Recidiva de la enfermedad (%)	0 (0,0)	5 (41,7)	5 (19,2)
Otras causas (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabla 59. Causas de muerte en no obesos, durante el primer año del THO.

Causas de muerte	Mortalidad postoperatoria n = 59	Mortalidad después del postoperatorio n = 39	Total de mortalidad a un año del THO n = 98
Infecciones – sepsis (%)	40 (67,8)	13 (33,3)	53 (54,1)
Hemorragia (%)	4 (6,8)	2 (5,1)	6 (6,1)
Rechazo del injerto (agudo/crónico) (%)	1 (1,7)	4 (10,2)	5 (5,1)
Enfermedad cardiovascular (%)	6 (10,2)	3 (7,7)	9 (9,2)
Tumores (%)	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (1,0)
Recidiva de la enfermedad (%)	0 (0,0)	15 (38,5)	15 (15,3)
Otras causas (%)	8 (13,5)	1 (2,6)	9 (9,2)

5.3.6 Causas de muerte en casos y controles a cinco años del trasplante.

Al finalizar los primeros 5 años del trasplante, han fallecido 50 (37,6%) de los 133 obesos y 183 (33,0%) de los 555 no obesos, diferencia que no es estadísticamente significativa (tabla 60).

Tabla 60. Mortalidad a un año del trasplante en obesos y no obesos.

En la fecha del THO	Un año después del THO		Total (%)
	Vivos	Muertos	
No obeso (%)	372 (67,0)	183 (33,0)	555 (100,0)
Obeso (%)	83 (62,4)	50 (37,6)	133 (100,0)
Total (%)	455 (66,1)	233 (33,9)	688 (100,0)

Prueba estadística: χ^2 de Pearson, p = 0,312

Con respecto a los 50 pacientes obesos muertos en este periodo, 16 (32%) fallecen por recidiva de la enfermedad y 15 (30%) por patología infecciosa. Por otra parte, 26 pacientes fallecen durante el primer año del trasplante y 24 (48%) lo hacen en los 4 años después, siendo la recidiva de la enfermedad y la patología tumoral las causas más frecuentes de muerte en ellos (tabla 61).

De las 183 muertes registradas en los pacientes no obesos, 65 (35,5%) corresponden a patologías infecciosas y 58 (31,7%) a recidiva de la enfermedad. Sin embargo, 98 (53,6%) pacientes fallecen durante el primer año del THO y 85 (46,4%) lo

hacen en los cuatro años después, y en estos últimos pacientes, la recidiva de la enfermedad y la patología tumoral corresponden a las causas más frecuentes de muerte (tabla 62).

Tabla 61. Causas de muerte en obesos, durante los primeros cinco años del THO.

Causas de muerte	Mortalidad a un año del THO n = 26	Mortalidad después de un año del THO n = 24	Total de mortalidad a 5 años del THO n = 50
Infecciones – sepsis (%)	11 (42,3)	4 (16,7)	15 (30,0)
Hemorragia (%)	3 (11,6)	0 (0,0)	3 (6,0)
Rechazo del injerto (agudo/crónico) (%)	1 (3,7)	1 (4,2)	2 (4,0)
Enfermedad cardiovascular (%)	3 (11,6)	1 (4,2)	4 (8,0)
Tumores (%)	3 (11,6)	5 (20,8)	8 (16,0)
Recidiva de la enfermedad (%)	5 (19,2)	11 (45,8)	16 (32,0)
Otras causas (%)	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (4,0)

Tabla 62. Causas de muerte en no obesos, durante los primeros cinco años del THO.

Causas de muerte	Mortalidad a un año del THO n = 98	Mortalidad después de un año del THO n = 85	Total de mortalidad a 5 años del THO n = 183
Infecciones – sepsis (%)	53 (54,1)	12 (14,1)	65 (35,5)
Hemorragia (%)	6 (6,1)	0 (0,0)	6 (3,3)
Rechazo del injerto (agudo/crónico) (%)	5 (5,1)	5 (5,9)	10 (5,4)
Enfermedad cardiovascular (%)	9 (9,2)	6 (7,1)	15 (8,2)
Tumores (%)	1 (1,0)	16 (18,8)	17 (9,3)
Recidiva de la enfermedad (%)	15 (15,3)	43 (50,6)	58 (31,7)
Otras causas (%)	9 (9,2)	3 (3,5)	12 (6,6)

5.3.7 Análisis univariado de la supervivencia actuarial de los pacientes.

a) Características demográficas de los sujetos.

La edad del receptor tiene un riesgo temporal (Hazard Ratio – HR) de 1,03 (IC_{95%}: 1,02 – 1,05), por tanto, por cada año que aumenta la edad del paciente, el riesgo de morir es un 3% mayor que la edad menor. Con respecto al resto de las variables demográficas (género, IMC y obesidad), éstas no se asocian significativamente con la función de supervivencia de los pacientes (tabla 63).

Tabla 63. Análisis univariado de supervivencia con variables demográficas de los sujetos.

Características demográficas del receptor	p	HR	IC 95%
Género *	0,065	1,25	0,98 – 1,58
Edad #	< 0,001 &	1,03	1,02 – 1,05
IMC #	0,586	1,01	0,98 – 1,04
Obesidad *	0,317	1,15	0,87 – 1,52

*Prueba estadística de los rangos logarítmicos (Log-Rank);

Regresión de Cox

& Significación estadística (valor p < 0,05)

b) Riesgo y enfermedad cardiovascular previa al THO.

De todas las variables que se relacionan con el riesgo cardiovascular previo al trasplante, la HTA y el antecedente de presentar una enfermedad cardiovascular, se asocian significativamente con la función de supervivencia, ya que el HR de la HTA es de 1,67 (IC_{95%}: 1,22 – 2,27), y el de la enfermedad cardiovascular es de 1,67 (IC_{95%}: 1,25 – 2,27). En otras palabras, cada sujeto que presente alguna de estas variables, tiene 1,67 más veces riesgo de morir que aquel que no la presenta. El resto de los factores de riesgo analizados (DM, dislipemia, síndrome metabólico y tabaquismo) no presentan una asociación significativa con la supervivencia actuarial de los pacientes (tabla 64).

Tabla 64. Análisis univariado de supervivencia con variables de riesgo cardiovascular.

VARIABLES ASOCIADAS A RIESGO CARDIOVASCULAR	p	HR	IC 95%
HTA *	0,001 &	1,67	1,22 – 2,27
Diabetes mellitus *	0,226	1,18	0,90 – 1,56
Dislipemia *	0,861	0,94	0,47 – 1,87
Síndrome metabólico *	0,074	2,04	0,91 – 4,55
Tabaquismo *	0,108	0,83	0,66 – 1,04
Enfermedad cardiovascular *	0,001 &	1,67	1,25 – 2,27

* Prueba estadística de los rangos logarítmicos (Log-Rank)

& Significación estadística (valor p < 0,05)

c) Causas de THO y estado de la enfermedad hepática.

Con respecto a las causas que motivan el THO, la cirrosis secundaria al VHC, la cirrosis alcohólica y la asociación con carcinoma hepatocelular, son variables que se asocian significativamente con la supervivencia actuarial de los pacientes, ya que los HR de cada uno de ellos es 1,79 (IC_{95%}: 1,41 – 2,22); 0,70 (IC_{95%}: 0,55 – 0,88) y 1,51 (IC_{95%}: 1,20 – 1,92), respectivamente. Esto significa que, cada paciente trasplantado por cirrosis VHC, tiene un 1,79 veces más riesgo de morir que aquel que se trasplanta por otra causa; de igual modo, el carcinoma hepatocelular posee un riesgo de morir 1,51 veces mayor que el que no tiene esta asociación; y por el contrario, aquellos sujetos trasplantados por una cirrosis alcohólica, el riesgo de mortalidad es un 30% menor que aquellos trasplantados por otra causa. Con relación a la cirrosis por NASH, ésta no se asocia con la función de supervivencia de los pacientes (tabla 65).

Tabla 65. Análisis univariado de supervivencia con causas de THO.

Causas de trasplante hepático	p	HR	IC _{95%}
Cirrosis VHC *	< 0,001 ^{&}	1,79	1,41 – 2,22
Cirrosis alcohólica *	0,002 ^{&}	0,70	0,55 – 0,88
Cirrosis por NASH *	0,373	1,33	0,70 – 2,50
Hepatocarcinoma *	< 0,001 ^{&}	1,51	1,20 – 1,92

* Prueba estadística de los rangos logarítmicos (Log-Rank)

[&] Significación estadística (valor p < 0,05)

De las variables relacionadas con pruebas bioquímicas previas al trasplante y el estado de gravedad de la enfermedad hepática, sólo la creatinina sérica se asocia con la función de supervivencia. El HR de esta variable es de 1,52 (IC_{95%}: 1,30 – 1,78), lo cual significa que por cada unidad (expresada en mg/dl) que aumenta la creatinina sérica, el riesgo de morir es un 52% mayor que la creatinina de una unidad menor. El resto de variables bioquímicas (bilirrubina sérica e INR), puntuación MELD, y estadio de

enfermedad hepática de Child-Pugh, no están asociadas con la función de supervivencia de los pacientes (tabla 66).

Tabla 66. Análisis univariado de supervivencia con pruebas bioquímicas previas al THO y el estado de gravedad de la enfermedad hepática.

Estudio bioquímico previo al THO y Gravedad de la enfermedad hepática	p	HR	IC _{95%}
Creatinina sérica [#]	< 0,001 ^{&}	1,52	1,30 – 1,78
Bilirrubina sérica [#]	0,118	1,02	0,99 – 1,04
INR [#]	0,813	0,97	0,76 – 1,25
MELD [#]	0,271	1,01	0,99 – 1,03
Child-Pugh A [*]	0,467	1,15	0,83 – 1,47
Child-Pugh B [*]	0,960	1,15	0,79 – 1,25
Child-Pugh C [*]	0,600	1,15	0,74 – 1,19

* Prueba estadística de los rangos logarítmicos (Log-Rank)

Regresión de Cox

& Significación estadística (valor p < 0,05)

d) Características de los donantes.

Con relación a las variables relacionadas con los donantes, sólo la edad está asociada a la función de supervivencia, ya que el HR de esta variable es de 1,01 (IC_{95%}: 1,01 – 1,02), en otras palabras, por cada año que aumenta la edad del donante, el riesgo de morir es un 1% mayor que la de edad menor. Las otras variables demográficas del donante (género, IMC y obesidad), al igual que aquellas relacionadas con alteraciones hemodinámicas (hipotensión y parada cardiaca), no se asocian significativamente con la función de supervivencia de los pacientes (tabla 67).

Tabla 67. Análisis univariado de supervivencia con características de los donantes.

Características de los donantes	p	HR	IC 95%
Género *	0,187	0,86	0,68 – 1,08
Edad #	< 0,001 &	1,01	1,01 – 1,02
IMC #	0,589	1,01	0,98 – 1,44
Obesidad *	0,864	1,03	0,69 – 1,54
Hipotensión arterial *	0,139	1,19	0,94 – 1,49
Parada cardíaca *	0,930	1,01	0,72 – 1,43

* Prueba estadística de los rangos logarítmicos (Log-Rank)

Regresión de Cox

& Significación estadística (valor $p < 0,05$)

e) Características de la intervención quirúrgica.

Con respecto a las variables relacionadas con la intervención quirúrgica, ninguna de ellas (tiempos de isquemia, síndrome de reperfusión ni complicación intraoperatoria) se asocia significativamente con la función de supervivencia de los pacientes, sin embargo, el tiempo de isquemia caliente muestra una tendencia a mayor riesgo de mortalidad, ya que su HR es de 1,01 (IC_{95%}: 1,01 – 1,02), pero con un valor p de 0,097, por lo cual no alcanza la significación estadística (tabla 68).

Tabla 68. Análisis univariado de supervivencia con características de la intervención quirúrgica.

Características de la intervención quirúrgica	p	HR	IC 95%
Tiempo de isquemia fría #	0,549	1,00	0,68 – 1,08
Tiempo de isquemia caliente #	0,097	1,01	1,01 – 1,02
Tiempo de isquemia total #	0,460	1,00	0,98 – 1,44
Síndrome de reperfusión *	0,110	1,25	0,94 – 1,64
Complicación intraoperatoria *	0,280	1,15	0,89 – 1,47

* Prueba estadística de los rangos logarítmicos (Log-Rank)

Regresión de Cox

& Significación estadística (valor $p < 0,05$)

f) Medicamentos inmunosupresores.

Ninguno de los medicamentos inmunosupresores indicados a los sujetos trasplantados, se asocia significativamente con la función de supervivencia del paciente (tabla 69).

Tabla 69. Análisis univariado de supervivencia con los medicamentos inmunosupresores.

Tipo de medicamento inmunosupresor	p	HR	IC _{95%}
Corticoides *	0,084	2,00	0,89 – 4,55
Ciclosporina *	0,583	1,09	0,81 – 1,45
Tacrolimus *	0,589	0,93	0,69 – 1,23
Micofenolato mofetilo *	0,972	0,99	0,61 – 1,61
Azatioprina *	0,318	1,14	0,88 – 1,49

* Prueba estadística de los rangos logarítmicos (Log-Rank)

& Significación estadística (valor p < 0,05)

5.3.8 Análisis multivariado de la supervivencia actuarial de los pacientes.

De acuerdo al análisis univariado, las variables que asocian con la función de supervivencia del paciente se introducen en un modelo de regresión multivariante. De este modo, se determina que las variables que se asocian significativamente con el riesgo de mortalidad son: la edad del receptor, cuyo HR es de 1,02 (IC_{95%}: 1,01 – 1,04); la HTA previa al THO, que tiene un HR de 1,49 (IC_{95%}: 1,08 – 2,04); la cirrosis por VHC, con un HR de 1,72 (IC_{95%}: 1,35 – 2,17); la creatinina sérica del receptor previo al trasplante, cuyo HR es de 1,48 (IC_{95%}: 1,26 – 1,74); y la edad del donante, que tiene un HR de 1,01 (IC_{95%}: 1,00 – 1,02). El antecedente de una enfermedad cardiovascular previa al THO y las indicaciones de trasplante por cirrosis alcohólica o carcinoma hepatocelular no presentan una asociación estadísticamente significativa con la función de supervivencia del paciente (tabla 70).

Tabla 70. Análisis multivariado de la función de supervivencia de los pacientes.

Variables incluidas en el modelo de regresión de Cox	p	HR	IC _{95%}
Edad del receptor	0,002 ^{&}	1,02	1,01 – 1,04
Hipertensión arterial	0,022 ^{&}	1,49	1,08 – 2,04
Enfermedad cardiovascular	0,581	–	–
Cirrosis VHC	< 0,001 ^{&}	1,72	1,35 – 2,17
Cirrosis alcohólica	0,254	–	–
Carcinoma hepatocelular	0,171	–	–
Creatinina sérica	< 0,001 ^{&}	1,48	1,26 – 1,74
Edad del donante	0,001 ^{&}	1,01	1,00 – 1,02

[&] Significación estadística (valor p < 0,05)

Capítulo 6.

Discusión

6.1. Prevalencia de obesidad en receptores de trasplante hepático.

En la última década, la prevalencia de obesidad en el mundo ha presentado un incremento significativo, junto con un aumento en las tasas de morbilidad y mortalidad asociada a esta patología, además del elevado coste sanitario que esto implica^{1-3,59,60}. En España, en un periodo de 10 años, se ha observado un aumento de la prevalencia de obesidad en la población adulta de hasta el 99%, pasando del 7,8% publicado el año 1994 por Gutiérrez-Fisac y colaboradores²⁴⁴ hasta el 15,5% del año 2004, según los datos del estudio DORICA¹.

De igual modo, en la población de sujetos receptores de THO, también se ha observado un aumento mayor del 90% de la prevalencia de obesidad⁶. Es así como en Estados Unidos, los registros de la UNOS muestran que desde 1988 a 1996 un 16,8% de los receptores de THO eran obesos⁶, y años más tarde, según lo publicado por Pelletier, la misma base de datos presenta que desde el año 2001 al 2004 la tasa de obesidad es del 32,5%⁵.

En España, aún no se han publicado resultados que describan la tasa de obesidad de los pacientes sometidos a THO, y en esta tesis, el 19,3% de la muestra estudiada es obesa, cifra que es menor a lo publicado por Pelletier, pero que en el contexto de la población española, podría reflejar el comportamiento que esta entidad patológica presenta en la población general, comportándose de una manera similar a como ocurre en los Estados Unidos, donde la tasa de obesidad de la población general y de los sujetos trasplantados es mayor del 30%^{5,60}.

Si bien es cierto que la tasa de prevalencia de este estudio es mayor a la estimada en la población española, este fenómeno podría estar explicado por el hecho de que en los pacientes cirróticos la estimación del peso corporal puede estar afectada por la retención de líquidos en terceros espacios (principalmente ascitis), lo cual puede sobreestimar este parámetro, y por tanto, aumentar erróneamente el IMC y las tasas de

sobrepeso y obesidad. En esta serie de pacientes, la media del volumen de ascitis registrado durante el trasplante hepático, es de $1,12 \pm 2,2$ litros, y al comparar los grupos de estudio, se observa que los sujetos obesos tienen un volumen de ascitis medio significativamente mayor (valor $p = 0,003$) que la de los no obesos, siendo este de $1,17 \pm 2,1$ litros contra $0,9 \pm 2,3$ litros, respectivamente. Si se corrige el peso corporal por el volumen de ascitis aspirado durante la intervención quirúrgica, se observaría que la tasa de obesidad corregida por este parámetro, desciende en forma significativa a un 17,9% (valor $p = 0,002$). Por tanto, se podría afirmar, que la ascitis sí influye en la evaluación del IMC y en la estimación de obesidad de los candidatos a trasplante hepático. Este impacto de la ascitis, sobre la estimación del IMC, es similar al descrito por Leonard y colaboradores¹⁷, quienes en una serie retrospectiva de 1313 pacientes sometidos a THO, concluyen que uno de los hallazgos más importantes de su estudio fue que la corrección del IMC por volumen de ascitis no afecta en forma equivalente a los grupo de pacientes, ya que entre un 11% y 20% de los sujetos con IMC mayor de 25 kg/m^2 deben ser reclasificados a un IMC menor, y sólo el 6% de los sujetos considerados normales se deben reclasificar en un estado de bajo peso.

6.2. Características de obesos y no obesos, antes y durante el trasplante hepático.

Con respecto a la distribución por género, en esta serie el 30,8% de los pacientes son mujeres, cifra similar a la que se registra en la ONT (30,6%)¹⁰², y a los registros de la UNOS, donde también el género femenino es poco mayor al 30% de los individuos trasplantados¹⁰⁰. Sin embargo, la tasa de obesidad en mujeres es significativamente mayor que en los varones (24,5% contra un 17,0%); en cambio, en el trabajo de Leonard y colaboradores¹⁷, estas diferencias no se observaron, ya que las tasas de obesidad de ambos géneros era similar (23,1% en mujeres y 22,1% en varones), y en el estudio de

Schaffer, pese a existir una mayor tasa de obesidad en mujeres, esta no alcanzó la significación estadística con respecto a los varones (15% contra un 12%).

En la mayoría de los centros de trasplante, las causas más frecuentes de indicación de THO son aquellas enfermedades hepáticas crónicas del tipo no colestásico, destacando entre ellas la cirrosis alcohólica y la cirrosis secundaria al VHC. En la presente tesis, la cirrosis VHC fue la causa más frecuente de indicación de THO en ambos grupos de estudio, seguida por la cirrosis alcohólica y el CHC, con una distribución porcentual homogénea entre obesos y no obesos. Nair y colaboradores⁴, basados en los registros de la UNOS, publicó el año 2002 el impacto de la obesidad en la supervivencia de los sujetos trasplantados de hígado, encontrando diferencias significativas entre sujetos obesos y no obesos, de tal modo que la cirrosis VHC fue la causa la más frecuente, en un 16% de los no obesos, seguida por la cirrosis alcohólica y la cirrosis biliar primaria, en un 15% y 14%, respectivamente; en cambio, en la población obesa, las causas más frecuentes fueron la cirrosis VHC en un 26%, seguida por la cirrosis criptogénica en un 18%. Esta mayor tasa de virus C en sujetos obesos, sin duda puede ser un factor de confusión a la hora de interpretar los resultados, y por tanto explicar la menor tasa de supervivencia en los sujetos obesos. Por el contrario, en el estudio de Leonard¹⁷, sí se observa una distribución homogénea de las causas de THO, con tasas de supervivencia sin diferencias significativas entre obesos y no obesos.

Respecto al estado de gravedad previo al trasplante, expresado según puntaje Child-Pugh o MELD, en la mayoría de los estudios que comparan a sujetos obesos y no obesos, no existen diferencias significativas entre los grupos comparados^{5,9,212,245}. Al revisar la literatura, se puede observar que sólo en los estudios de Hillingo⁹ y Dindo²¹² existiría una tendencia a mayor distribución del estadio Child-Pugh B en aquellos sujetos obesos (54% y 55%), tal como sucede en esta tesis, en la cual existe una tendencia a que el estadio Child-Pugh B sea mayor en el grupo de obesos (51% vs 43%). Según la

puntuación MELD, tanto al momento de ingresar a lista de espera como al momento del THO, no existen diferencias significativas entre sujetos obesos y no obesos, sólo se observa una tendencia a que el puntaje MELD sea mayor en aquellos sujetos con obesidad mórbida ($\text{IMC} > 40 \text{ mg/kg}^2$)^{5,245}. De igual modo, en este estudio no existen diferencias en la puntuación MELD, ya que ésta es similar para ambos grupos.

En cuanto a las características de los donantes, los estudios de Nair⁴, Hillingo⁹ y Dick²⁴⁵, muestran que no existen diferencias estadísticas entre sujetos obesos o no obesos que reciben un hígado de donante cadavérico. Sólo se observa una tendencia a que el IMC de los donantes sea discretamente mayor para los grupos de sujetos obesos. Esta diferencia también se encuentra en la serie estudiada en esta tesis, ya que el IMC de donantes obesos es significativamente mayor para sujetos trasplantados obesos ($26,8 \text{ kg/m}^2$ vs $20,0 \text{ kg/m}^2$) y de igual modo la tasa de donantes obesos es mayor para el grupo de trasplantados con $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ (19% vs 6%). Estas diferencias pueden ser explicadas porque al momento de asignar un receptor para el hígado ofertado entre las variables a considerar se encuentra el IMC del donante y receptor.

Finalmente, ningún estudio de THO en sujetos obesos ha analizado los esquemas de inmunosupresión. Sólo en el trabajo de Sawyer y colaboradores⁹, se comenta el uso de OKT3® por rechazo y/o contraindicación de corticoides, sin encontrar diferencias entre sujetos obesos y no obesos. En este estudio se analiza el uso de diferentes esquemas inmunosupresores, que incluyen corticoides, inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), antimetabolitos (azatioprina) y/o inhibidores de nucleótidos (micofenolato), sin encontrar diferencias estadísticas entre los sujetos obesos y no obesos.

6.3. Morbilidad y mortalidad postoperatoria en pacientes obesos.

Hasta hoy, existen pocos estudios que reporten las complicaciones postoperatorias de sujetos obesos que han recibido un injerto hepático^{8,10,11,13,19,246,247,248}. En el estudio de Sawyer y colaboradores¹¹ se reporta una mayor tasa de infección de herida quirúrgica (20% versus 4%, $p < 0,001$) y mortalidad postoperatoria secundaria a fallo multiorgánico (15% versus 4%, $p < 0,001$), en sujetos con IMC $> 35 \text{ Kg/m}^2$. En un estudio retrospectivo sobre 167 receptores de THO, Schaeffer¹³ muestra mayor tasa de complicaciones sobre la herida quirúrgica (infección, dehiscencia y eventración) en sujetos con obesidad mórbida (IMC $> 40 \text{ Kg/m}^2$) versus obesos y no obesos. En el estudio de LaMattina y colaboradores²⁴⁷, que es la mayor serie de un solo centro que ha estudiado los efectos de IMC en el trasplante hepático ($n = 5813$), mostró mayores tasas de infecciones de herida que necesitan tratamiento antibiótico o intervenciones, y las infecciones pulmonares en los receptores con alto índice de masa corporal. Todos estos aumentos de la morbilidad postoperatoria (infección de la herida, dehiscencia de la herida, infección intraabdominal y neumonía) observada en pacientes con obesidad mórbida es similar al observado en los estudios de otras subespecialidades quirúrgicas.

Por otra parte, la obesidad se ha asociado con un mayor periodo de tiempo de apoyo con ventilación mecánica postoperatoria y por supuesto de estadía en UCI y hospitalaria^{5,11,249}; pero al contrario de esto en los estudios de Leonard y Werneck no se observan diferencias estadísticas respecto a días en ventilación mecánica y estadía en UCI^{17,246}.

En el estudio de esta tesis, la estancia postoperatoria en Unidad de Reanimación UCI tiene una mediana de 3 días tanto para obesos como no obesos. Respecto a la morbilidad postoperatoria, al igual que en los estudios de Braunfeld y Sawyer^{8,11}, ésta no mostró diferencias entre ambos grupos, alcanzando un 64,7% en obesos y 65,9% en los

no obesos; pero, si sólo se analizan aquellas complicaciones más complejas y que requieren de alguna terapia más invasiva (clasificación Clavien-Dindo III ó IV), se puede observar que la morbilidad postquirúrgica tiene una tendencia a ser mayor en el grupo de los sujetos obesos (30,8% versus 22,7%; $p = 0,05$).

La mayor parte de los estudios reportados analizan la supervivencia de los injertos y pacientes a 1 o más años posterior al THO, pero muy pocos mencionan o analizan la mortalidad postoperatoria. Por otra parte, existen diferentes definiciones para esta variable, ya que para algunos es aquella muerte antes de 6 meses, para otros en los primeros 30 días, y finalmente para algunos autores es aquella que ocurre antes del alta hospitalaria. Considerando todas estas dificultades, la mortalidad postoperatoria descrita para sujetos obesos es 3-14%; siendo discretamente mayor en obesos mórbidos (3-20%), pero sin alcanzar diferencias estadísticas con aquellos no obesos (2-11%)^{4,9,11,13,17}. En este estudio, la tasas de mortalidad postoperatoria es igual en ambos grupos, y no difiere con el resto de las publicaciones analizadas, ya que alcanza cifras de 10,5% y 10,6% para obesos y no obesos, respectivamente. Entre las principales causas de mortalidad postoperatoria destacan aquellas de origen séptico, existiendo una tendencia a ser ésta mayor en los sujetos obesos (78,6% versus 67,8%).

6.4. Obesidad y riesgo cardiovascular antes y después del THO.

En base a los datos publicados, el síndrome metabólico y sus componentes (DM, HTA, obesidad y dislipemia) son más prevalentes en pacientes sometidos THO que en la población adulta general. Este aumento trae como consecuencia un aumento en la incidencia de mortalidad por causa cardiovascular y otras comorbilidades asociadas al síndrome metabólico^{233, 250}.

Los medicamentos inmunosupresores juegan un papel significativo en la patogénesis del síndrome metabólico, en especial esteroides e inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) se asocian con la HTA, hiperglucemia y dislipidemia. Otros posibles factores, que son modificaciones de estilo de vida, como el retorno a la vida normal diaria y la ingesta de comida sin restricciones, sin duda que también pueden contribuir con el aumento de peso corporal y la resistencia a la insulina. Aunque los componentes individuales del síndrome metabólico han sido bien descritos en los receptores de THO, los datos relativos a este síndrome post-trasplante y sus efectos en esta población todavía son insuficientes.

Las alteraciones metabólicas son casi universal en los pacientes después de un THO. Las tasas notificadas son 40 - 85% para la HTA, 13 - 61% para la DM, 40 - 66% para la dislipidemia (principalmente trigliceridemia) y 24 - 40% para obesidad²⁵⁰. En este estudio se analiza la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes al año y 5 años posterior al THO, y se observan cifras discretamente inferior a las ya publicadas por otros autores, es así como el síndrome metabólico se presenta con una incidencia del 13% al año y 5 años después del THO. Al evaluar la incidencia de cada uno de los componentes de este síndrome, se aprecia que sólo la HTA presenta una tasa similar a otras publicaciones (53% al año y 54% a 5 años), en cambio DM, dislipemia y obesidad se presentan con una incidencia menor (34%, 18% y 22%, respectivamente).

Lo más significativo de este estudio es cuando se comparan las incidencias descritas según el IMC previo al THO. De este modo, la obesidad al año y 5 años después del THO, es significativamente mayor en aquellos sujetos obesos previo al THO (a un año 70,1% versus 9,6%, $p < 0,001$; y a 5 años 74,4% versus 10,8%, $p < 0,001$). De igual manera se comportan la HTA y el síndrome metabólico, ya que las tasas son significativamente mayores en aquellos sujetos que eran obesos antes del THO. La HTA presenta tasas a un año de 63% versus 50,0%; y a 5 años 62,7% versus 51,9%. Por otra

parte, el síndrome metabólico a un año del THO presenta tasas de 26,2% versus 9,6%; y a 5 años 25,3% versus 9,9%.

6.5. Gravedad de hepatitis C recurrente en sujetos obesos trasplantados.

La obesidad en pacientes con hepatitis crónica C se ha considerado una comorbilidad asociada a la infección crónica por el virus de la hepatitis C que condiciona una mayor progresión de la fibrosis y menor tasa de curación con terapia antiviral⁴¹. Si el virus hepatitis C es capaz de producir obesidad ha sido objeto de controversia durante años. Chen y colaboradores²⁵¹ detectaron un 28,8% de obesos en una cohorte de 1.118 pacientes con hepatitis crónica C. Los factores independientes asociados con la obesidad fueron la edad y la carga viral. En una cohorte de 1.627 pacientes españoles, en comparación con los datos antropométricos publicados de una cohorte aleatoria de población española del estudio SEEDO'97⁵⁶, se constató una mayor prevalencia de obesidad en mujeres con hepatitis crónica C (18,7 versus 15,2%; $p = 0,03$), aunque no se detectó diferencias en varones (11,5 versus 11,6%). Igualmente, en el trabajo de Dick²⁴⁵, la prevalencia de hepatitis C en obesos es significativamente mayor en aquellos sujetos obesos comparado con no obesos (49 versus 37%, $p = 0,006$)

Por otra parte, en pacientes con hepatitis crónica C la obesidad se ha asociado a una mayor progresión de la fibrosis y el desarrollo de complicaciones. La edad en el momento de la infección, la cifra de transaminasas y el sobrepeso son factores independientes de progresión rápida de la fibrosis ($> 0,2$ unidades de fibrosis/año), mientras que en pacientes con GPT normal la obesidad fue el único factor predictivo de progresión rápida²⁵².

Hasta ahora, no se han reportado estudios que analicen la evolución de la hepatitis C en pacientes obesos sometidos a THO. En esta tesis, tanto la prevalencia de cirrosis

por VHC como la progresión y gravedad de la enfermedad evaluada a un año del THO, no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados. La tasa de cirrosis por VHC en sujetos obesos y no obesos fue de 59% y 53% respectivamente. De acuerdo al patrón y gravedad de la hepatitis C recurrente, un 58% de sujetos obesos presenta una actividad histológica grave versus el 61% de aquellos no obesos. De igual modo, la progresión a fibrosis grave no muestra diferencia significativas, sino sólo una tendencia a ser mayor en los sujetos obesos (32% versus 25%; $p = 0,42$).

6.6. Supervivencia de individuos obesos sometidos a trasplante hepático.

En general la obesidad mórbida se asocia con un incremento del riesgo quirúrgico, particularmente en relación con tromboembolismos e infecciones además de presentar de por sí una disminución de la expectativa de vida. Sin embargo, desde hace más de 20 años, con el estudio de Keeffe y colaboradores¹² el año 1994, se publican los primeros resultados que demuestran la posibilidad de realizar un THO en pacientes con obesidad extrema. En ese estudio se evaluó un total de 276 pacientes y 18 de ellos (6,5%) presentaba un IMC $> 33 \text{ Kg/m}^2$ previo al momento del THO, obteniendo una supervivencia del 100% y sin registrarse complicaciones graves en el postoperatorio, claro que con un seguimiento medio de solo 16 meses.

Poco tiempo después, en 1996 Braunfeld y colaboradores⁸ publican el primer estudio que estudia la supervivencia al año del THO comparando dos grupos de pacientes según el IMC (obesos y no obesos), manteniendo la definición de obesidad como aquellos que presentan un IMC $> 30,0 \text{ Kg/m}^2$. Se analizaron un total de 101 pacientes sometidos a THO, y 40 de ellos son obesos al momento del trasplante. La supervivencia publicada, si bien es cierto fue algo menor para el grupo de obesos, ésta no presentó diferencias estadísticas significativas (68% versus 75%; $p = 0,61$), por lo tanto los autores concluyen

que en pacientes obesos bien seleccionados se puede realizar un THO en forma segura sin incrementar los riesgos de morbilidad y mortalidad. Aquellos pacientes obesos sin enfermedad coronaria, diabetes y disfunción renal pueden ser buenos candidatos para trasplante.

El año 2002, Nair y colaboradores⁴, utilizando los datos de la UNOS y basados en una población de 18172 pacientes (que se categorizan según el IMC en no obesos, sobrepeso, obesidad moderada, severa y mórbida), publican los efectos de la obesidad en la supervivencia de los pacientes que reciben un THO a 1 y 5 años de realizado el trasplante. Los autores señalan que la supervivencia fue similar en no obesos, sobre peso y obesidad moderada, pero destacan que a 5 años del trasplante la mortalidad es más elevada en el grupo de obesos. Además, destacan que los tres grupos de obesos presentan una significativa mayor tasa de mortalidad por causas cardiovascular, lo cual explica la menor supervivencia de ellos a los 5 años del trasplante. Sin embargo, la infección fue la causa más común de mortalidad en todos los grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Otro punto a destacar, es que los pacientes con obesidad severa y mórbida presentan un incremento de la prevalencia de eventos cardiovasculares, lo cual puede explicar una significativa menos tasa de supervivencia a los 5 años (56% versus 49%).

En España, el primer estudio que analiza la morbilidad cardiovascular y obesidad en pacientes adultos que reciben un THO, fue publicado el año 2003 por Mazuelos y colaboradores²⁵³. En aquel estudio, si bien no se analiza la supervivencia de los pacientes, si concluyen que la causa de aumento de peso de los pacientes trasplantados es multifactorial y señalan que la obesidad no significó una aumento significativo en la morbilidad y mortalidad secundaria a enfermedad cardiovascular.

Hasta la fecha existen pocas publicaciones que analizan y comparan tasas de supervivencia de pacientes obesos y no obesos que se someten a THO (tabla 71). El

último estudio publicado fue el año 2013, por Hakeem y colaboradores²⁴⁸. En esta publicación los autores realizan un análisis multivariado y ajustado según un modelo proporcional de Cox, y con ello concluyen que tanto las tasas de supervivencia de injertos y pacientes (a 1, 3, 5 y 10 años) no presentan diferencias estadísticamente significativas. Finalmente señalan que, la obesidad previo al THO se asocia con una peor evolución en términos de aumento de morbilidad, pero sin impactar en la supervivencia de los injertos y pacientes.

Tabla 71. Tasas de supervivencia a 1 y 5 años del THO según otros autores.

Autor	n total	Supervivencia paciente a 1 año		Supervivencia paciente a 5 años	
		No obesos	Obesos	No obesos	Obesos
Braunfeld MY ⁸	101	75%	68%		
Nair S ¹⁰	121	89%	83%		
Nair S ⁴	18172	84%	86%	56%	53%
Hillingso JG ⁹	421	80%	50%		
Fujikawa ¹⁹	700	82%	86%	67%	71%
Boin IFS ¹⁸	244	68%	61%	47%	51%
Leonard J ¹⁷	1246	89%	92%	80%	82%
Hakemm ²⁴⁸	1325	80%	79%	70%	66%
Torres-Quevedo	688	82%	80%	67%	62%

En esta tesis, los análisis de supervivencia permiten establecer que no existen diferencias estadísticamente significativas entre obesos y no obesos que se someten a THO. Las tasas de supervivencia observadas a 1 y 5 años es de 80% y 62% para los obesos, en cambio para los no obesos estas cifras son 82% y 67% ($p=0,317$). Estas tasas se correlacionan con las ya publicadas por los otros autores.

Es importante destacar, que respecto a las causas de mortalidad, existen diferencias significativas, especialmente durante el primer mes post-THO, ya que la principal causa de muerte en obesos se debe a complicaciones infecciosas (78,6%), en cambio, en los sujetos no obesos estas complicaciones sépticas explican el 67,8% de las muertes en el mismo periodo de tiempo. Posteriormente las diferentes causas de mortalidad, al año y 5 años del trasplante, no presentan diferencias estadísticas.

Finalmente, al realizar un análisis univariado de la supervivencia de pacientes trasplantados, la obesidad no constituye un factor de riesgo relevante, ya que si bien presenta un HR de 1,15 (IC_{95%}: 0,87 – 1,52; p = 0,317) esta cifra no alcanza la significación estadística. Otras variables que sí afectan significativamente la supervivencia de los pacientes trasplantados son la HTA previo al trasplante (HR = 1,67; p = 0,001) y los antecedentes de enfermedad cardiovascular (HR = 1,67; p = 0,001). El síndrome metabólico pese a presentar un HR de 2,04 sólo muestra una tendencia ya que no alcanzó la significación estadística (p = 0,074). Respecto a las causas que indican el THO, la cirrosis VHC y hepatocarcinoma también impactan la función de supervivencia con HR de 1,79 y 1,51 respectivamente.

Al realizar un análisis multivariado de la función de supervivencia, ajustado por el modelo de regresión de Cox, los antecedentes de cirrosis VHC, hepatocarcinoma y síndrome metabólico no alcanzan la significación estadística para considerarlos como factores que impacten en la función de supervivencia. Por el contrario, las variables que sí impactan en la supervivencia de los pacientes trasplantados son la edad del receptor (HR=1,02), el antecedente de HTA previo al THO (HR=1,72), la función renal estudiada a través de la creatinina sérica (HR=1,26) y la edad del donante (HR=1,01).

Capítulo 7.

Conclusiones

Esta tesis es uno de los primeros estudios en España que analiza la supervivencia de sujetos obesos sometidos a un THO, con una tasa de obesidad previo al trasplante del 19,3%, y una distribución por género mayoritariamente masculina (69,2%), aunque la tasa de obesidad es mayor en la población femenina (24,5% versus 17,0%). La principal causa de trasplante fue la cirrosis por VHC, seguida por la cirrosis alcohólica y el carcinoma hepatocelular, sin existir diferencias en los estados de gravedad según clasificación Child-Pugh o sistema MELD. Posterior al THO la estadía en UCI (3 días en ambos grupos) y la morbilidad postoperatoria no presentaron diferencias (64,7% y 65,9% en obesos y no obesos, respectivamente). Sin embargo, sí sólo se analizan las complicaciones que requieren de alguna terapia invasiva (clasificación Clavien-Dindo III ó IV), en ese caso si se observa que la morbilidad posterior al THO tiene una tendencia a ser mayor en los sujetos obesos (30,8% versus 22,7%). Cuando se comparan los factores de riesgo cardiovascular se observa que la obesidad al año y 5 años después del THO, es significativamente mayor en aquellos sujetos obesos previo al THO y de igual modo se comporta la HTA y el síndrome metabólico. Respecto a prevalencia de cirrosis por VHC y gravedad de la enfermedad a un año del THO, no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados, destacando que la progresión a fibrosis grave aunque no mostró diferencias, si presenta una tendencia a ser mayor en aquellos sujetos obesos (32% versus 25%).

Finalmente, y contestando la pregunta de investigación planteada en esta tesis, se puede concluir, que no existen diferencias estadísticamente significativas entre obesos y no obesos que se someten a THO, presentado tasas de supervivencia a 1 y 5 años para obesos y no obesos de 80% - 62% y 82% - 67% respectivamente. De este modo, se puede concluir que el trasplante hepático en sujetos obesos se puede realizar en forma segura, con la coindicion de controlar las complicaciones infecciosas además del control metabólico y factores de riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B; Grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 460-466.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva 311, septiembre 2006. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/print.html>. Último acceso verificado 28 octubre 2009.
3. World Health Organization (WHO). Global database on body mass index. Disponible en: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>. Último acceso verificado 28 octubre 2009.
4. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002; 35: 105-109.
5. Pelletier SJ, Schaubel DE, Wei G, Englesbe MJ, Punch JD, Wolfe RA, et al. Effect of body mass index on the survival benefit of liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1678-1683.
6. Thuluvath PJ. Morbid obesity and gross malnutrition are both poor predictors of outcomes after liver transplantation: What can we do about it?. *Liver Transpl* 2009; 15: 838-841.
7. Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, Porayko MK, Therneau TM, Malinchoc M, et al. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2000; 6: 575-581.
8. Braunfeld MY, Chan S, Pregler J, Neelakanta G, Sopher MJ, Busuttill RW, Csete M. Liver transplantation in the morbidly obese. *J Clin Anesth* 1996; 8: 585-590.
9. Hillingso JG, Wettergren A, Hyoudo M, Kirkegaard P. Obesity increases mortality in liver transplantation - the Danish experience. *Transpl Int* 2005; 18: 1231-1235.
10. Nair S, Cohen DB, Cohen MP, Tan H, Maley W, Thuluvath PJ. Postoperative morbidity, mortality, costs, and longterm survival in severely obese patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 842-845.
11. Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL. Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13: 126-130.
12. Keeffe EB, Gettys C, Esquivel CO. Liver transplantation in patients with severe obesity. *Transplantation* 1994; 57: 309-311.
13. Schaeffer DF, Yoshida EM, Buczkowski AK, Chung SW, Steinbrecher UP, Erb SE, Scudamore CH. Surgical morbidity in severely obese liver transplant recipient - a single Canadian center experience. *Ann Hepatol* 2009; 8: 38-40.

14. Selberg O, Bottcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Muller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997; 25: 652-657.
15. Bilbao J, Armadan L, Lazaro JL, Hidalgo E, Castells L, Marqarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 401-411.
16. Hade AM, Shine AM, Kennedy NP, McCormick PA. Both under-nutrition and obesity increase morbidity following liver transplantation. *Ir Med J* 2003; 96: 140-142.
17. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients – Results of the NIDDK liver transplant database. *Am J Transplant* 2008; 8: 667-672.
18. Boin IFS, Almeida LV, Udo EY, Stucchi RSB, Cardoso AR, Caruy CA, et al. Survival análisis of obese patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 3225-3227.
19. Fujikawa T, Fujita S, Mizuno S, Shenkman E, Vogel B, Lipori P, et al. Clinical and financial impact of obesity on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 3612-3614.
20. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology* 2001; 34: 889-895.
21. Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 1007-1012.
22. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002; 73: 70-74.
23. Jindal RM, Zawada ET Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 943-952.
24. Asfar S, Metrakos P, Fryer J, Verran D, Ghent C, Grant D, et al. An analysis of late deaths after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1377-1381.
25. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001; 7: 811-815.
26. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 901-906.
27. Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, Testa G, Jeyarajah DR, Goldstein RM, et al. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. *Transplantation* 1997; 64: 1801-1807.

28. Ciccarelli O, Kaczmarek B, Roggen F, DeReyck C, Goffette P, Danse E, et al. Long-term medical complications and quality of life in adult recipients surviving 10 years or more after liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 323-330.
29. Guckelberger O, Byram A, Klupp J, Neumann UP, Glanemann M, Stockmann M, et al. Coronary event rates in liver transplant recipients reflect the increased prevalence of cardiovascular risk-factors. *Transpl Int* 2005; 18: 967-974.
30. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2002; 8: 708-713.
31. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int* 2005; 18: 461-466.
32. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAllister VC, Marotta PJ, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007; 13: 1109-1114.
33. Fernández-Miranda C, Sanz M, de la Calle A, Loinaz C, Gómez R, Jiménez C, et al. Cardiovascular risk factors in 116 patients 5 years or more after liver transplantation. *Transpl Int* 2002; 15: 556-562.
34. McCaughan GW, O'Brien E, Sheil AG. A follow up of 53 adult patients alive beyond 2 years following liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 569-573.
35. Stegall MD, Everson G, Schroter G, Bilir B, Karrer F, Kam I. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. *Transplantation* 1995; 60: 1057-1060.
36. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, Luesebrink R, Lemmens HP, Kratschmer B, et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 1997; 11: 60-65.
37. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera JV, et al. Long-term medical complications in patients surviving - or - 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000; 69: 781-789.
38. Neal DA, Tom BD, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004; 77: 93-99.
39. Prieto M, Berenguer M, Rimola A, Loinaz C, Barrios C, Clemente G, Figueras J, et al. Liver transplantation in hepatitis C: a Spanish multicenter experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 771-776.
40. Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, Córdoba J, Argüello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29: 250-256.

41. Charlton MR, Pockros PJ, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 1177-1186.
42. Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E, Thompson K, Chase R, Hillebrand DJ, Runyon BA. Overweight and obesity, hepatic steatosis and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 2004; 40: 147-154.
43. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural History of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 852-858.
44. Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation?. *J Hepatol* 2005; 42: 448-479.
45. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007; 7-48.
46. Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-732.
47. Santos JL, Martínez JA, Pérez F, Albala C. Epidemiología genética de la obesidad: estudios familiares. *Rev Med Chile* 2005; 133: 349-361.
48. Martínez JA. Body-weight regulation: causes of obesity. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 337-345.
49. Foz M, Barbany M, Remesar X, Carrillo M, Aranceta J, García-Luna P, et al. Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 587-597.
50. Martínez JA, Moreno MJ, Marques-Lopes I, Martí A. Causas de obesidad. *Anales Sis San Navarra* 2002; 25 (supl.1): 17-27.
51. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
52. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map : the 2005 update. *Obesity* 2006; 14: 529-644.
53. Puche RC. El índice de masa corporal y los razonamientos de un astrónomo. *Medicina (B Aires)* 2005; 65: 361-365.
54. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kinura N, Taylor HI. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis* 197; 25: 329-343.
55. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obesity* 1985; 9: 147-153.

56. Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO'97. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 441-445.
57. Sociedad española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 782-787.
58. Bouchard C. Current understanding of the etiology of obesity: genetic and no genetic factors. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(supl): 1561-1565.
59. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva número 311, septiembre 2006. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/print.html>. Último acceso verificado 28 octubre 2009.
60. World Health Organization (WHO). Global database on body mass index. Disponible en: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>. Último acceso verificado 28 octubre 2009.
61. Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1018-1025.
62. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
63. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome –a new worldwide difinition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
64. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Riviriego J, et al. Prevalencia del síndrome metabólico (criterios ATP-III). Estudio de base poblacional en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 481-486.
65. National Institutes of Health Consensus Development Panel on the Health Implications of Obesity. Health implications of obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1073-1077.
66. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci* 2001; 321: 249-279.
67. Alexander JK. Obesity and coronary heart disease. *Am J Med Sci* 2001; 321: 215-224.
68. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996-1002.

69. Shinton R, Sagar G, Beevers G. Body fat and stroke: unmasking the hazards of overweight and obesity. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 259-264.
70. Zhang R, Reisin E. Obesity-hypertension: teh effects on cardiovascular and renal systems. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1308-1314.
71. Deslypere JP. Obesity and cancer. *Metabolism* 1995; 44 (Suppl 3): 24-27.
72. Aspden RM, Scheven BA, Hutchinson JD. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet* 2001; 357: 1118-1120.
73. Maric RN, Cheng KK. Body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms. *Gut* 2001; 48: 578-579.
74. Andrade RJ, García-Escañó MD. Esteatosis hepática. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 574-576.
75. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
76. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis and treatment of obesity. (1998 revision). *Endocrine Practice* 1998; 4: 297-330.
77. Lindsted K, Tonstad S, Kuzma JW. Body mass index and patterns of mortality among Seventh-day Adventist men. *Int J Obes* 1991; 15: 397-406.
78. Vázquez R, López JM. Los costes de la obesidad. *Rev Esp Econ Salud* 2002; 1: 40-42.
79. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2177-2183.
80. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17: 317-335.
81. Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. *Obes Res* 2001; 2: 61-72.
82. Jakicic JM, Otto AD. Physical activity considerations for the treatment and prevention of obesity. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (suppl): 226S-229S.
83. Wadden TA, McGuckin BG, Rothman RA, Sargent SL. Lifestyle Modification in the Management of Obesity. *J Gastroenterol* 2004; 7: 452-463.
84. Guerciolini R. Mode of acting of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 1 (Supl 1): 12S-23S.
85. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 994-1003.

86. Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for reducing body weight: a systematic review. *Int J Obes* 2005; 25: 1030-8.
87. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric Surgery: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-37.
88. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugarman HJ, Livingston EH, et al. Meta-Analysis: Surgical Treatment of Obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 547-59.
89. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvadó J, Pujol J, Díez I, Moreno B. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes* 2004; 4: 223-49.
90. Brolin RE. Gastric bypass. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 1077-95.
91. Genco A, Cipriano M, Bacci V, Cuzzolaro M, Materia A, Raparelli L, et al. BioEnterics Intra-gastric Balloon (BIB): a short-term, double-blind, randomised, controlled, crossover study on weight reduction in morbidly obese patients. *Int J Obes* 2005; 2006; 30: 129-33.
92. Alfalah H, Philippe B, Ghazal F, Jany T, Arnalsteen L, Romon M, et al. Intra-gastric balloon for preoperative weight reduction in candidates for laparoscopic gastric bypass with massive obesity. *Obes Surg* 2006; 16: 147-50.
93. Chen J. Mechanisms of action of the implantable gastric stimulator for obesity. *Obes Surg* 2004; 14: S28-S32.
94. Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 355-375.
95. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation - June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; 4 (suppl 1): S107-S110.
96. Murray KR, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1407-1432.
97. Ruf AE, Villamil FG. Indicaciones y oportunidad del trasplante hepático. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008; 38: 75-88.
98. Prieto M, Aguilera V, Berenguer M, Pina R, Benlloch S. Selección de candidatos para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 42-53.
99. European liver transplant registry (ELTR). Evolution of liver transplantation in Europe. Disponible en: http://www.eltr.org/publi/results.php3?id_rubrique=44. Último acceso verificado el 12 noviembre de 2009.
100. Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). Transplant Program and OPO-specific Reports July 2009. Disponible en: <http://www.ustransplant.org/csr/current/csrDefault.aspx>. Último acceso verificado el 12 noviembre de 2009.

101. Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), Registro Español de trasplante hepático (RETH). Memoria de resultados 1984-2008. ONT 2009. Disponible en: http://www.ont.es/RETHMemGeneral?id_nodo=276&accion=0&& keyword=&auditoria=F. Último acceso verificado el 12 nov 2009.
102. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Dossier hepático 2008. ONT 2009. Disponible en: http://www.ont.es/Estadistica?accion=1&id_nodo=19&id_estadistica=74&perfil=. Último acceso verificado el 12 nov 2009.
103. Orbis JF, Mir J. Perspectiva histórica del trasplante hepático. En: Montero R, Vicente R, editores. Tratado de trasplante de órganos. Aran ediciones, S.L.; 2006; p. 1011-1029.
104. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 1963; 117: 659-676.
105. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Moon JB, Fulginiti VA, Cotton EK, Porter KA. Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantations of the human liver. Surgery 1968; 63: 549-563.
106. Ahmed A, Keeffe EB. Current indications and contraindications for liver transplantation. Clin Liver Dis 2007; 11: 227-247.
107. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997; 112: 463-472.
108. Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, Saibara T, Lau GK, Sollano JD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 778-787.
109. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. Clin Liver Dis 2007; 11: 1-16.
110. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. Hepatology 2005; 42: 44-52.
111. Molloy RM, Komorowski R, Varma RR. Recurrent non-alcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation. Liver Transpl Surg 1997; 3: 177-178.
112. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. Hepatology 2003; 37: 1202-1219.
113. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Ailment Pharmacol Ther 2008; 28: 2-12.

114. Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, Schiff ER, Tzakis A, Regev A. Outcomes of Liver Transplantation in Patients with Cirrhosis due to Nonalcoholic Steatohepatitis Versus Patients with Cirrhosis due to Alcoholic Liver Disease. *Liver Transpl* 2009; 15: 1814-1820.
115. Moya- Herraiz A, Torres-Quevedo R, Mir J. Trasplante hepático en pacientes con carcinoma hepatocelular. *Cir Esp* 2008; 84(3): 117-124.
116. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
117. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998; 66: 1307-1312.
118. Moya A, Torres-Quevedo R, Sanjuan F, López R, Montalva E, Pareja E, et al. Indicaciones y resultados de trasplante hepático. *Cir Esp* 2008; 84(5): 246-250.
119. Torres-Quevedo R, Moya-Herraiz A, Sanjuan F, López-Andujar R, Montalva E, Pareja E, et al. Indications for and results of liver retransplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 1016-1017.
120. Committee on Organ Procurement and Transplantation Policy, Institute of Medicine. Organ Procurement and Transplantation: Assessing Current Policies and the Potential Impact of the DHHS Final Rule. Free Executive Summary, disponible en http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=9628&page=1. Ultimo acceso verificado el 16 noviembre 2009.
121. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85.
122. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 649-654.
123. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 1): 100-107.
124. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl* 1997; 3: 628-637.
125. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-871.
126. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneae TM, Kosberg CL, et al. A model to predict poor survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.

127. United Network for Organ Sharing (UNOS). MELD/PELD Calculator Documentation. Disponible en: [http://www.unos.org /resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98](http://www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98). Ultimo acceso verificado el 16 noviembre 2009.
128. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 307-313.
129. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10: 1-7.
130. Lee YM, Kaplan MM. The natural history of PBC: has it changed? *Semin Liver Dis* 2005; 25: 321-326.
131. Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH, Grambsch PM, Fleming TR, Ludwig J, et al. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. *Gastroenterology* 1992; 103: 1893-1901.
132. Parés A. Colangitis esclerosante primaria. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 545-551.
133. Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1997; 25: 1049-1053.
134. Huo TI, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, Wu JC, et al. Occurrence of cirrhosis-related complications is a time-dependent prognostic predictor independent of baseline model for end-stage liver disease score. *Liver Int* 2006; 26: 55-61.
135. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993; 104: 1133-1138.
136. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236.
137. Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 1996; 2: 426-430.
138. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003; 37: 401-409.
139. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861-880.
140. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 443-450.

141. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 1179-1185.
142. Bataller R, Gines P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 233-247.
143. Davis CL. Impact of pretransplant renal failure: when is listing for kidney-liver indicated? *Liver Transpl* 2005; 11 (Suppl 1): S35-S44.
144. Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 55-62.
145. Ragni MV, Belle SH, Im K, Neff G, Roland M, Stock P, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1412-1420.
146. Manzanet G, Sanjuan F, Orbis P, López R, Moya A, Juan M, et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2001; 7: 125-131.
147. Krahn LE, DiMartini A. Psychiatric and psychosocial aspects of liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1157-1168.
148. Lim JK, Keeffe EB. Liver transplantation for alcoholic liver disease: current concepts and length of sobriety. *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl 2):31-38.
149. Cuervas-Mons V. Inmunosupresión en el trasplante hepático. En: Berenguer J, Parrilla P, editores. *Trasplante hepático, segunda edición*. Elsevier España, S.A.; 2008; 199-207.
150. Oppenheimer F, editor. *Transplantomecum*. Publicaciones Permanyer; 2006.
151. Fraga E, Barrera P, de la Mata M. Inmunosupresión en el trasplante hepático. *Gastroenterol hepatol* 2007; 30(suppl 1): 70-77.
152. Mazariego GV, Molmenti EP, Kramer DJ. Early complications alter orthotopic liver transplantation. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 109-129.
153. Rodríguez G, Galán JBM, Silla I. Aspectos básicos generales de la reanimación en el trasplante hepático. En: Montero R, Vicente R, editores. *Tratado de trasplante de órganos*. Aran ediciones, S.L.; 2006; p. 1195-1201.
154. Silla I, Rodríguez DG, Galán J. Complicaciones en el postoperatorio inmediato. En: Mir J, editor. *El trasplante hepático*. Generalitat Valenciana, 2001; p. 163-174.
155. Galán JM, Silla I, Chiveli MA, Rodríguez G, López D. Mortalidad precoz en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2003; 50: 444-450.
156. Liu LU, Schiano TD. Long-Term Care of the Liver Transplant Recipient. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 397-416.

157. Rafecas A, Sabaté A, Baliellas C, Benasco C, Lama C, Jaurrieta E, et al. Análisis de 500 trasplante hepáticos en el Hospital de Bellvitge. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 521-529.
158. Zhao JC, LU SC, Yan LN, Li B, Wen TF, Zeng Y, et al. Incidente ant treatment of artery complications alter orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2853-2855.
159. Settmacher U, Nüssler NC, Glanemann M, Hasse R, Heise M, Bechstein WO, Neuhaus P. Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transpl* 2000; 14: 235-241.
160. Valls C, Alba E, Cruz M, Figueras J, Andía E, Sánchez A, et al. Biliary complications after liver transplantation: diagnosis with MR cholangiopancreatography. *AJR* 2005; 184: 812-820.
161. Blair JE, Kusne S. Bacterial, mycobacterial and protozoal infections after lievr transplantation – part I. *Liver Transpl* 2005; 11: 1452-1459.
162. Lumbreras C, García-Reyna A, Aguado JM. Complicaciones infecciones. En: Berenguer J, Parrilla P, editores. *Trasplante hepático, segunda edición*. Elsevier España, S.A.; 2008; 262-275.
163. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Längle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2000; 13 (Suppl 1): S154-S157.
164. Robles R, Sánchez-Bueno F, Ramírez P, Marín C, Parrilla P. Fallo primario del injerto. En: Berenguer J, Parrilla P, editores. *Trasplante hepático, segunda edición*. Elsevier España, S.A.; 2008; 230-236.
165. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors and impact on outcome. *Hepatology* 1998; 28: 638-645.
166. Neuberger J, Adams DH. What is the significance of acute liver allograft rejection? *J Hepatol* 1998; 29:143-150.
167. Wiesner RH, Batts KP, Krom RA. Evolving concepts in the diagnosis, pathigenesi and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 388-400.
168. Neurberger J. Incidence, timing and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg* 1999; 5 (Suppl 1): S30-S36.
169. Horoldt BS, Burattin M, Gunson BK, Bramhall SR, Nightingale P, Hubscher SG, et al. Does the Banff rejection activity index predict outcome in patients with early acute cellular rejection following liver transplantation? *Liver Transpl* 2006; 12: 1144-1151.
170. Ghaus N, Bahlega S, Rezeig M. Neurological complications in liver transplantation. *J Neurol* 2001; 248: 1042-1048.

171. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 168-176.
172. Velidedeoglu E, Bloom RD, Crawford MD, Desai NM, Campos L, Abt PL, et al. Early kidney dysfunction post liver transplantation predicts late chronic kidney disease. *Transplantation* 2004; 77: 553-556.
173. Kim DY, Lim C, Parasuraman R, Raoufi M, Yashida A, Arenas J, et al. Renal disease burden following liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 3663-3665.
174. Moreno JM, Cuervas-Mons V, Rubio E, Pons F, Herreros de TA, Turrion VS, et al. Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transplant Proc* 2003; 35: 1907-1908.
175. O'Brien JD, Ettinger NA. Pulmonary complications of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 99-114.
176. Gonzalez E, Galán J, Villalaín C, Vallejo JC, Silla I, Rodriguez C. Factores pronósticos de insuficiencia respiratoria aguda en el post-operatorio del trasplante hepático. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2006; 53: 75-81.
177. Mandell MS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in the model for end-stage liver disease (MELD) era. *Liver Transpl* 2004; 10: S54-S58.
178. Task Force members. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278.
179. Mandell MS. Critical case issues: Portopulmonary hypertension. *Liver Transp Surg* 2000; 6 (suppl 1): S36-S43.
180. Dec GW, Kondo N, Farrell ML, Dienstag J, Cosini AB, Semigran MJ. Cardiovascular complications following liver transplantation. *Clin Transplant* 1995; 9: 463-471.
181. Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, Schwartz L, Augustine J. Hypertension and liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 20-28.
182. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, González E, Andreu H, Esmatjes E, et al. Diabetes Mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol* 1996; 25: 64-71.
183. Monn JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow-up. *Transplantation* 2006; 27: 1625-1628.
184. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4: 583-595.

185. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology* 2001; 34: 889-895.
186. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, Breto M, Carrasco D, de Juan M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transplant* 1997; 3: 416-422.
187. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: Incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 285-296.
188. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia and obesity. *Liver Transpl* 2001; 7 (suppl): S13-S21.
189. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation. A long-term prospective study of bone mass changes, hormonal disorders and histomorphometric characteristic. *Osteoporos Int* 2001; 12: 484-492.
190. Floreani A, Mega A, Tizian L, Burra P, Boccagni P, Baldo V, et al. Bone metabolism and gonadal function in male patients undergoing liver transplantation. A two-year longitudinal study. *Osteoporos Int* 2001; 12: 749-754.
191. Monegal A, Navasa M. Complicaciones óseas. En: Berenguer J, Parrilla P, editores. *Trasplante hepático, segunda edición*. Elsevier España, S.A.; 2008; 329-332.
192. Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, et al. De Novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl* 2005; 11: 89-97.
193. Herrero I. Neoplasias postrasplante: estrategias de vigilancia y diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 (Suppl 1): S75-S80.
194. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35: 666-678.
195. Charlton M. Liver biopsy, viral kinetics, and the impact of viremia on severity of hepatitis C recurrence. *Liver Transpl* 2003; 9 (Suppl 3): S58-S62.
196. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004; 77: 226-231.
197. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 41: 830-836.
198. Mutimer D. Review article: hepatitis B and liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1031-1041.

199. Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Lucey MR. Interpreting the significance of drinking by alcohol-dependent liver transplant patients: fostering candor is the key to recovery. *Liver Transpl* 2000; 6: 769-776.
200. DiMartini A, Day N, Dew MA, Javed L, Fitzgerald MG, Jain A, et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2006; 12: 813-820.
201. Hübscher SG. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: diagnostic criteria, risk factors, and outcome. *Liver Transpl* 2001; 7: 285-291.
202. González-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, Roberts SK, Charlton MR, Porayko MK, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 302-310.
203. Duclos-Vallée JC, Sebagh M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut* 2003; 52: 893-897.
204. Abu-Elmagd K, Demetris J, Rakela J, Balan V, Vinayek R, Irish W, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: disease recurrence and outcome in 421 patients. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 176.
205. Neuberger J, Gunson B, Hübscher S, Nightingale P. Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 488-491.
206. Liermann García RF, Evangelista García C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33: 22-27.
207. Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 575-581.
208. Gordon F. Recurrent primary sclerosing cholangitis: clinical diagnosis and long-term management issues. *Liver Transpl* 2006 Nov; 12 (Suppl 2): S73-S75.
209. Malik SM, de Vera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J. Recurrent Disease Following Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis Cirrhosis. *Liver Transpl* 2009; 15: 1843-1851.
210. Choban PS, Heckler R, Burge J, Flancbaum L. Nosocomial infections in obese surgical patients. *Am Surg* 1995; 61: 1001-1005.
211. Choban PS, Flancbaum L. The impact of obesity on surgical outcomes: a review. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 593-603.
212. Dindo D, Muller MK, Weber M, Clavien PA. Obesity in general elective surgery. *Lancet* 2003; 361: 2032-2035.

213. Mullen JT, Davenport DL, Hutter MM, Hosokawa PW, Henderson WG, Khuri SF, Moorman DW. Impact of body mass index on perioperative outcomes in patients undergoing major intra-abdominal cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2164-2172.
214. Klasen J, Junger A, Hartmann B, Jost A, Benson M, Virabjan T, Hempelmann G. Increased body mass index and peri-operative risk in patients undergoing non-cardiac surgery. *Obes Surg* 2004; 14: 275-281.
215. Hawn MT, Bian J, Leeth RR, Ritchie G, Allen N, Bland KI, Vckers SM. Impact of obesity on resource utilization for general surgical procedures. *Ann Surg* 2005; 241: 821-828.
216. Bamgbade OA, Rutter TW, Nafiu OO, Dorje P. Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J Surg* 2007; 31: 556-560.
217. Mathieu P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: a surgeon's perspective. *Can J Cardiol* 2008; 24 (Suppl D): 19D-23D.
218. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisor from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 86-95.
219. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-1049.
220. Hasse JM. Pretransplant obesity: a weight issue affecting transplant candidacy and outcome. *NUtr Clin Pract* 2007; 22: 494-504.
221. Culver DA, Mazzone PJ, Khandwala F, Blazey HC, DeCamp MM, Champman JT. Discordant utility of ideal body weight and body mass index as predictors of mortality in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 137-144.
222. Kanasky WF, Anton SD, Rodrigue JR, Perri MG, Szwed T, Baz MA. Impact of body weight on long-term survival after lung transplantation. *Chest* 2002; 121: 401-406.
223. Lietz K, John R, Burke EA, Ankersmit JH, McCue JD, Naya Y, et al. Pretransplant cachexia and morbid obesity are predictors of increased mortality after heart transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 277-283.
224. Grady KL, Naftel D, Pamboukian SV, Frazier OH, Hauptman P, Herre J, et al. Post-operative obesity and cachexia are risk factors for morbidity and mortality after heart transplant: multi-institutional study of post-operative weight change. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1242-1430.

225. Grady KL, White-Williams C, Naftel D, Costanza MR, Pitts D, Rayburn B, et al. Are preoperative obesity and cachexia risk factors for post heart transplant morbidity and mortality: a multi-institutional study of preoperative weight-height indices. Cardiac Transplant Research Database (CTRD) Group. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 750-763.
226. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 357-363.
227. Aalten J, Christiaans H, de Fijter H, Hené R, van der Heijde JH, Roodnat J, et al. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transpl Int* 2006; 19: 901-907.
228. Chang SH, Coates PTH, McDonald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 981-987.
229. Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE, Locke JE, Warren DS, Montgomery RA. Obesity impacts access to kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 349-355.
230. Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, Wasi N, Schmitz L, Salvalaggio PR, et al. Obesity and cardiac risk alter kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation* 2008; 86: 303-312.
231. Rogers J, Chavin KD, Baliga PK, Lin A, Emovon O, Afzal F, et al. Influence of mild obesity on outcome of simultaneous pancreas and kidney transplantation. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1096-1101.
232. Hanish SI, Petersen RP, Collins BH, Tuttle-Newhall J, Marroquin CE, Kuo PC, et al. Obesity predicts increased overall complications following pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3564-3566.
233. Pagadala M, Dasarathy S, Egtesad B, McCullough AJ. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transpl* 2009; 15: 1662-1670.
234. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007; 13: 1109-1114.
235. Bray GA. Fat distribution and body weight. *Obes Res* 1993; 1: 203-205.
236. United Nations. Provisional guidelines on standard international age classifications. Department of international economic and social affairs. Statistical papers; series M: 74. New York 1998.
237. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111: 518-526.

238. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213.
239. Dindo D, Clavien PA. What is a surgical complication?. *World J Surg* 2008; 32: 939-941.
240. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications. Five year experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-196.
241. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
242. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Sheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520.
243. Aggarwal S, Kang Y, Freeman J, DeWolf AM, Begliomini B. Is there a post-reperfusion syndrome? *Transplant Proc* 1989; 21: 3497-3499.
244. Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Rodríguez C. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 10-13.
245. Dick AAS, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers Jr RL, Reyes JD, Perkins JD. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl* 2009; 15: 968-977.
246. Werneck M, Afonso RC, Coelho GR, Sboarini C, Coelho MP, Thomé T, et al. Obese and nonobese recipients had similar need for ventilatory support after liver transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43: 165-169.
247. LaMattina JC, Foley DP, Fernandez LA, Pirshc JD, Musat AI, D'Alessandro AM, Mezrich JD. Complications associated with liver transplantation in the obese recipient. *Clin Transplant* 2012; 26: 910-918.
248. Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, Pollard SG, Toogood GJ, Attia MA, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transpl* 2013; 19: 551-562.
249. Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36: 151-158.
250. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011; 17: 15-22.
251. Chen W, Wong T, Tomlinson G, Krahn M, Heathcote EJ. Prevalence and predictors of obesity among individuals with positive hepatitis C antibody in a tertiary referral clinic. *J Hepatol* 2008; 49: 711-717.

252. Ortiz V, Berenguer M, Rayón JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2408-2414.
253. Mazuelos F, Abril J, Zaragoza C, Rubio E, Moreno JM, Turrión VS, Cuervas-Mons V. Cardiovascular morbidity and obesity in adult liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35: 1909-1910.