



Departamento de Medicina

Programa de doctorado 3139 de Medicina

**Impacto del cambio en el perfil metabólico del
paciente candidato a trasplante hepático en la
evolución y riesgo cardiovascular post-trasplante.
Correlación con biomarcadores basales de daño
endotelial.**

Tesis doctoral para optar al grado de
Doctor en Medicina

Presentada por:
Julia Herreras López

Dirigida por:
Dra. María Victoria Aguilera Sancho-Tello
Dra. Marina Berenguer Haym

Valencia, 20 de enero 2025

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Aguilera Sancho-Tello Victoria N.I.F. 20164728F,
Departamento/Instituto: Servicio de Medicina Digestiva. Sección de Hepatología. Centro:
Hospital Universitario y Politécnico la Fe

2.- Apellidos y nombre: Berenguer Haym Marina N.I.F. 29162137T, Departamento/Instituto:
Servicio de medicina digestiva. Sección de Hepatología; Centro: Hospital Universitario y
Politécnico la Fe

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: Berenguer Haym Marina. N.I.F. 29162137T, Departamento/Instituto:
Departamento Medicina. Centro: Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "Impacto del cambio en el perfil metabólico del paciente candidato a trasplante hepático en la evolución y riesgo cardiovascular post-trasplante. Correlación con biomarcadores basales de daño endotelial" de D/Dña. Julia Herreras López, estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe Favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 25-11-2024

MARIA
VICTORIA|
AGUILERA|
SANCHO-TELLO
TELLO
Firmado digitalmente por MARIA VICTORIA AGUILERA SANCHO-TELLO
Fecha: 2024.11.25 15:22:53 +01'00'

MARINA
CARMEN|
BERENGUER|
R|HAYM
Firmado digitalmente por MARINA CARMEN BERENGUER R|HAYM
Fecha: 2024.11.26 14:44:02 +01'00'

MARINA
CARMEN|
BERENGUER|
HAYM
ER|HAYM
Firmado digitalmente por MARINA CARMEN BERENGUER HAYM
Fecha: 2024.11.26 14:44:28 +01'00'

Fdo.: 

Fdo.: 

Fdo.: 

Fdo.: 

Director/a

Director/a

Director/a

Tutor/a

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS

Quisiera, en primer lugar, agradecer a mis dos directoras de esta tesis. A la Dra. Victoria Aguilera (Toya), por su labor incansable y profesionalidad en la asistencia clínica e investigación en pacientes cirróticos y el trasplante hepático. No puedo dejar de mencionar la amistad que nos une, y la gran dedicación que siempre ha tenido conmigo desde la residencia, y que se ha magnificado a la hora de dirigir de forma rigurosa esta tesis doctoral.

A la Dra. Marina Berenguer, persona clave en el avance en la investigación en el mundo de la hepatología y del trasplante hepático. Por sus siempre valiosísimas aportaciones y directrices. Sirviéndome de ejemplo en mi trayectoria asistencial y científica.

Asimismo, agradezco el trabajo y apoyo de la Dra. Ángela Gómez porque ha sido imprescindible a la hora de desarrollar la parte experimental de esta tesis. A Laura por el apoyo e interés mostrado en este proyecto.

Por otro lado, deseo agradecer a toda la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático del hospital la Fe por su aliento en los primeros andares del trabajo. En especial a la Dra. Lorena Puchades, mi amiga, por estar siempre con un gesto amable y cercano en todo momento.

Finalmente, y no por ello menos importante, a mis padres, ambos doctores, porque han sido un ejemplo a seguir. Agradecer su gran apoyo, ayuda y sus palabras alentadoras en todo momento.

A Sergio y Elena por ser y estar a mi lado durante toda la elaboración del proyecto.

A mi hija Elena

*"Creo muchísimo en la suerte y descubro que cuanto más trabajo,
más suerte tengo."*

Stephen Leacock

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	25
1.1 Antecedentes.....	27
1.2 Trasplante hepático	28
1.2.1 Generalidades	28
1.2.2 Indicaciones de trasplante hepático. Evolución en el tiempo en EEUU, Europa y España.	30
1.2.3 Supervivencia post-TH y causas de mortalidad	37
1.3 Factores de riesgo cardiovascular en el candidato a trasplante hepático.	39
1.3.1 Factores de riesgo cardiovascular en el pre y post- trasplante	39
1.3.1.1 Hipertensión arterial.....	40
1.3.1.2 Dislipemia.....	40
1.3.1.3 Obesidad.....	41
1.3.1.4 Diabetes.....	42
1.4 Síndrome metabólico	42
1.4.1 Concepto y definiciones	42
1.4.2 Prevalencia e importancia epidemiológica	45
1.4.3 Fisiopatología del síndrome metabólico	46
1.5 Síndrome metabólico y enfermedad hepática por depósito de grasa.	50
1.6 Papel del síndrome metabólico en el trasplante hepático	51
1.7 Complicaciones post-trasplante no relacionadas con el injerto: relevancia de los eventos cardiovasculares y tumores <i>de novo</i>	54
1.7.1 Impacto de los eventos cardiovasculares en el trasplante hepático.	55
1.7.2. Impacto de los tumores en el trasplante hepático. Papel del síndrome metabólico	59
1.8. Papel de los Biomarcadores de daño endotelial en el desarrollo de eventos cardiovasculares.....	61
1.8.1 Concepto y clasificación de la placa de ateroma.....	61

1.8.2 Papel de la inflamación en el desarrollo de arterioesclerosis.	62
1.8.3 Biomarcadores de daño endotelial.	63
1.8.3.1 Lp-PLA2	63
1.8.3.2 Adiponectina	64
1.8.3.3 pro- BNP	66
1.8.3.4 VCAM1	66
1.8.3.5 IL-6	68
1.8.3.6 TNF alfa	69
1.8.4 Biomarcadores en el ámbito de la cirrosis y del trasplante hepático.	72
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	75
2.1 HIPÓTESIS	77
2.2 OBJETIVOS	78
3. MATERIAL Y MÉTODOS	81
3.1 Pacientes del estudio	84
3.2 Variables recogidas	85
3.2.1 Variables clínico-analíticas pre-TH	85
3.2.2 Variables clínico-analíticas post-TH	86
3.3 Definiciones clínicas	87
3.3.1 Factores de riesgo cardiovascular	87
3.3.2 Eventos cardiovasculares	88
3.3.3 Índices de Riesgo Cardiovascular	89
3.4 Obtención y procesamiento de las muestras de plasma	90
3.4.1 Medición de marcador mediante ELISA	91
3.4.2. Medición de marcadores por Procedimiento del ensayo ProcartaPlex multiplex Immunoassay (Invitrogen)	93
3.5 Aspectos éticos	96
3.6 Análisis estadístico	96
4. RESULTADOS	99
4.1 Descripción de la población de estudio.	101

4.1.1 Características basales y perfil metabólico pre-trasplante de todos los pacientes y comparación entre las dos cohortes.	101
4.1.2 Perfil metabólico al año post-trasplante. Comparación entre ambas cohortes.	105
4.1.3 Tratamiento inmunosupresor	106
4.1.4 Características clínicas y factores de riesgo cardiovascular de los donantes.....	107
4.1.5 Supervivencia, eventos cardiovasculares y tumores en el seguimiento post-trasplante: comparación entre ambas cohortes	108
4.1.5.1 Supervivencia.....	108
4.1.5.2 Eventos cardiovasculares.....	112
4.1.5.3 Tumores de novo.....	115
4.2 Evolución del síndrome metabólico pre y post TH. Impacto en la evolución post-trasplante.....	118
4.2.1 Prevalencia del síndrome metabólico antes y después del trasplante	118
4.2.2 Prevalencia y evolución de los factores de riesgo cardiovascular en el pre-trasplante	119
4.2.3 Características demográficas y clínicas asociadas al síndrome metabólico	122
4.2.4 Impacto del síndrome metabólico en la evolución post-trasplante	123
4.2.4.1 Supervivencia.....	123
4.2.4.2 Eventos cardiovasculares.....	127
4.2.4.3 Impacto del síndrome metabólico en la muerte por evento cardiovascular.....	130
4.2.4.4 Diagnóstico de tumores de novo.....	133
4.3 Comparación de los resultados en los tres grupos siguientes: SM pre-trasplante, SM post trasplante, SM de <i>novo</i>	135
4.3.1 Supervivencia.....	136
4.3.2 Eventos cardiovasculares	139

4.3.3 Aparición de tumores.....	142
4.4 Estudio del papel de biomarcadores de daño endotelial en el riesgo cardiovascular post-trasplante.....	144
4.4.1 Perfil post-trasplante y nivel de riesgo cardiovascular post-trasplante	145
4.4.2 Asociación de variables clínicas con predicción de riesgo cardiovascular post-trasplante.....	146
4.4.3 Descripción de los biomarcadores utilizados.....	149
4.4.4 Relación entre biomarcadores y perfil pre-trasplante de los pacientes	150
4.4.5. Biomarcadores como predictores de riesgo cardiovascular en el post-trasplante.....	153
4.4.6. Asociación entre nivel de riesgo y biomarcadores con el desarrollo de evento cardiovascular post-trasplante.	157
5. DISCUSIÓN.....	159
5.1. Cambios en el perfil del paciente que llega a las listas de trasplante hepático	161
5.1.1 Cambios en variables basales pre-trasplante: edad, indicación, comorbilidad.....	162
5.1.2 Evolución post trasplante: supervivencia y eventos cardiovasculares.	165
5.2. Síndrome metabólico en el trasplante hepático.....	168
5.2.1 Impacto del síndrome metabólico pre-trasplante en la evolución post trasplante.	169
5.3 Papel de los biomarcadores de daño endotelial en la predicción de riesgo cardiovascular en una población candidata a trasplante hepático.	173
6. CONCLUSIONES.....	181
7. BIBLIOGRAFIA	185
8. ANEXOS.....	219

ABREVIATURAS

AAD: Antivirales de acción directa
ACV: Accidente cerebrovascular
AGL: Ácidos grasos libres
AHA: American Heart Association
AIT: Accidente isquémico transitorio
CC: Colangiocarcinoma
CHC: carcinoma hepatocelular
CMV: citomegalovirus
DM: Diabetes mellitus
DL: Dislipemia
EASL: European Association for the Study of the Liver
ECV: Evento Cardiovascular
EGIR: Grupo de Estudio para la Resistencia a la Insulina
EHM: Enfermedad hepática metabólica
EHMET: Esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica
ELTR: European Liver Transplant Registry
ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial
FA: Fibrilación auricular
FABP2: Fatty Acid Binding Protein 2
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular
HDL: Lipoproteínas de alta intensidad
HTA: Hipertensión arterial
IAM: Infarto agudo de miocardio
IDF: Federación Internacional de Diabetes
IMC: Índice de masa corporal
IL-6: Interleucina 6
IL-10: Interleucina-10
IRC: Insuficiencia renal crónica

LDL: Lipoproteínas de baja densidad
Lp-PLA2: fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas
MAFLD: Enfermedad hepática por depósito de grasa asociado a disfunción metabólica
MELD: Model for End Stage Liver Disease
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
OMS: Organización mundial de la salud
ONT: Organización Nacional de Trasplante
ORL: Otorrinolaringología
OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network
PPAR: Receptor del proliferador peroxisomal activado
RAA: Renina-angiotensina-aldosterona
RETH: Registro Español de trasplante hepático
RCV: Riesgo cardiovascular
RI: Resistencia a la insulina
SM: Síndrome metabólico
SRTR: Scientific Registry of Transplant Recipients
TEP: Tromboembolismo pulmonar
TG: Triglicéridos
TH: Trasplante hepático
TNF alfa: Factor Necrosis Tumoral
TMB: sustrato cromogénico para peroxidasa
VCAM1: Molécula de adhesión de células vasculares
VEB: Virus Ebstein Barr
VHB: Virus de la hepatitis B
VHC: Virus de la hepatitis C
VHS: Virus herpes simple
VHZ: Virus herpes zoster
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1: Actividad de trasplante hepático en España entre 2012-2021. RETH 2021. Fuente de la imagen: <http://www.ont.es>.

Figura 2: Etiología de la cirrosis como indicación de trasplante hepático en EEUU. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver. Fuente de la imagen: realizada por J. Herreras. J Kwong, Am J Transplant. 2024.

Figura 3: A) Indicaciones primarias de trasplante hepático. Registro europeo de trasplante hepático (ELTR) 1988-2019. (2020) B) Etiología de la cirrosis hepática como indicación de trasplante hepático. Registro europeo de trasplante hepático (ELTR) 1988-2019 (2020). Fuente de la imagen: [http:// www.eltr.org](http://www.eltr.org).

Figura 4: Evolución de la patología hepática del receptor por fecha de trasplante. RETH 2020. Fuente de la imagen: <http://www.ont.es>.

Figura 5: A) Indicaciones primarias de trasplante hepático en España. RETH 2020. B) Etiología de la cirrosis hepática en el candidato a trasplante hepático. RETH 2020. Fuente de la imagen: <http://www.ont.es>.

Figura 6: Evolución de la etiología de la cirrosis como indicación de Trasplante Hepático en Estados Unidos entre 2010-2022. Fuente de la imagen: Informe anual de datos de OPTN/SRTR 2022.

Figura 7: Evolución en la etiología de la cirrosis como indicación de trasplante hepático a lo largo del tiempo en Europa (1980-2019). ELTR 2020. Fuente de la imagen: [http:// www.eltr.org](http://www.eltr.org).

Figura 8: Indicaciones de trasplante hepático (lista de espera) entre 2012-2017 en España: Cirrosis por VHC frente a otras indicaciones. Fuente de la imagen: Berenguer M, J Hepatol. 2018. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.011.

Figura 9: A) Evolución de la indicación de trasplante por virus C en España entre los años 2014 y 2023. B) Evolución de la indicación de

trasplante hepático por cirrosis alcohólica en España entre los años 2014 y 2023. RETH 2023. Fuente de las imágenes: <http://www.ont.es>

Figura 10: Supervivencia del paciente según el período del trasplante hepático en Europa, n = 119 125 (1968-2016). Fuente de la imagen: <http://www.eltr.org>.

Figura 11 A) Fisiopatología del síndrome metabólico. Fuente de la imagen: Fahed G, Int J Mol Sci, 2022 **B)** papel de la microbiota en la fisiopatología del síndrome metabólico. Fuente de la imagen: Masenga S, Int J Mol Sci. 2023.

Figura 12: Estructura y fisiopatología de la placa de ateroma. Fuente de la imagen: Bertomeu A, Med Integr. 2002.

Figura 13: Papel de Lp-PLA2 en la formación de la arteriosclerosis. Fuente de la imagen: modificada por J. Herreras de Steen D, Cardiol Ther. 2013. doi: 10.1007/s40119-013-0022-3

Figura 14: Papel de la adiponectina en desarrollo de inflamación crónica y resistencia a la insulina. Fuente de la imagen: modificada por J. Herreras de Wang ZV, J Mol Cell Biol. 2016. doi: 10.1093/jmcb/mjw011.

Figura 15: Papel de la VCAM 1 en la fisiopatología de la placa de ateroma. Fuente de la imagen: Modificada por J. Herreras de Martínez-González J, Rev Esp Cardiol. 2012. doi: 10.1016/s0300-8932(01)76294-x.

Figura 16: Papel fisiopatológico de la interleucina 6 en la placa de ateroma. Fuente de la imagen: modificada por J. Herreras de Gabay C, Arthritis Res Térmica. 2006.

Figura 17: Papel del TNF alfa en la fisiopatología de la placa de ateroma. Fuente de la imagen: modificada por J. Herreras de Fragoso JM, Gac Med Mex. 2013.

Figura 18: Planteamiento de los tres objetivos estudiados. Para el objetivo 3 se han utilizado los sueros disponibles de pacientes TH entre 2014 y 2017.

Figura 19: Método de ELISA sándwich para determinar concentración de Lp-PLA2.

Figura 20: Muestras de pacientes analizados por ELISA. A) Muestras tras añadir biotina y streptavidina. Incubación a 37 grados. B) Muestras tras añadir sustrato TMB incubación a 37 grados.

Figura 21: Proceso de dilución según kit comercial.

Figura 22: A) Máquina magpix Luminex. B) Análisis de concentración de marcadores.

Figura 23: Indicaciones de trasplante hepático en la cohorte 1 (2010-2013) y la cohorte 2 (2014-2017).

Figura 24: Comparación de la etiología de la cirrosis como indicación de trasplante entre ambas cohortes.

Figura 25: Comparación de factores de riesgo cardiovascular presentes antes del trasplante entre ambas cohortes.

Figura 26: Comparación en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular al año post-trasplante entre ambas cohortes.

Figura 27: Causas de mortalidad tardía en toda la población estudiada.

Figura 28: A) Causas de mortalidad tardía post-trasplante en la cohorte 1. B) Causas de mortalidad tardía post-trasplante en la cohorte 2.

Figura 29: Probabilidad acumulada de supervivencia en las dos cohortes.

Figura 30: Eventos cardiovasculares recogidos en el seguimiento post-trasplante.

Figura 31: Prevalencia de eventos cardiovasculares en el post-trasplante en función de las cohortes estudiadas.

Figura 32: Riesgo acumulado de evento cardiovascular en las dos cohortes.

Figura 33: Tipos de tumores diagnosticados en el seguimiento.

Figura 34: Prevalencia de tumor *de novo* en las dos cohortes.

Figura 35: Riesgo acumulado de tumores *de novo* en las dos cohortes.

Figura 36: Prevalencia del síndrome metabólico pre y año post-trasplante en función del año (2010-2017).

Figura 37: Evolución de la hipertensión arterial a lo largo del tiempo en candidatos y en trasplantados hepáticos.

Figura 38: Evolución de la diabetes a lo largo del tiempo en candidatos y en trasplantados hepáticos.

Figura 39: Evolución de la dislipemia a lo largo del tiempo en candidatos y en trasplantados hepáticos.

Figura 40: Evolución de la obesidad a lo largo del tiempo en candidatos y en trasplantados hepáticos.

Figura 41: Supervivencia acumulada en pacientes con y sin síndrome metabólico.

Figura 42: Supervivencia acumulada en función de las variables basales: A) hepatocarcinoma, B) Insuficiencia renal, C) Diabetes mellitus.

Figura 43: Riesgo acumulado de evento según la presencia de síndrome metabólico pre-trasplante.

Figura 44: A) Riesgo acumulado de ECV según obesidad B) Riesgo acumulado de ECV estratificado por edad.

Figura 45: Probabilidad acumulada de éxitus por ECV en función de la presencia de síndrome metabólico antes del trasplante hepático.

Figura 46: Probabilidad acumulada de éxitus en función de la presencia de obesidad antes del trasplante hepático.

Figura 47: Riesgo acumulado de tumor *de novo* en función de la presencia de síndrome metabólico.

Figura 48: Distribución de pacientes en función de la presencia de síndrome metabólico.

Figura 49: Supervivencia acumulada al comparar los tres grupos de pacientes: presencia de síndrome metabólico pre y post-trasplante, ausencia de síndrome metabólico pre-trasplante, síndrome metabólico *de novo*.

Figura 50: Riesgo acumulado de ECV en los tres grupos: presencia de síndrome metabólico pre y post-trasplante, ausencia de síndrome metabólico pre-trasplante, síndrome metabólico *de novo*.

Figura 51: Riesgo acumulado de tumor en los tres grupos: presencia de síndrome metabólico pre y post-trasplante, ausencia de síndrome metabólico pre-trasplante, síndrome metabólico *de novo*.

Figura 52: Distribución de los pacientes según el riesgo cardiovascular al año del trasplante.

Figura 53: Relación de la concentración de biomarcadores según la puntuación MELD.

Figura 54: Distribución de la concentración de biomarcadores según la etiología de cirrosis.

Figura 55: Probabilidad de tener un riesgo CV post-trasplante según el logaritmo de la concentración de Lp-PLA2.

Figura 56: Curva ROC con sensibilidad y especificidad del modelo pronóstico de alto riesgo cardiovascular al año del trasplante.

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Definición de síndrome metabólico según los criterios de distintas sociedades científicas.

Tabla 2. Datos publicados sobre el riesgo de evento cardiovascular post-trasplante en función de la presencia de síndrome metabólico.

Tabla 3. Datos publicados sobre mortalidad general y mortalidad secundaria a evento cardiovascular post-trasplante.

Tabla 4. Principales mecanismos de acción e implicación en la práctica clínica de los biomarcadores estudiados.

Tabla 5. Concentraciones de biomarcadores en la población general.

Tabla 6: Dilución utilizada para el ELISA de la Lp-PLA2.

Tabla 7. Referencias de lote y dilución de los marcadores estudiados.

Tabla 8. Características basales pre-trasplante.

Tabla 9. Inmunosupresores en la inducción y al año del trasplante hepático en la cohorte 1.

Tabla 10. Inmunosupresores en la inducción y al año del trasplante hepático en la cohorte 2.

Tabla 11: Características clínicas de los donantes.

Tabla 12: Comparación de las causas de mortalidad entre las dos cohortes.

Tabla 13: Comparación de tipos de eventos cardiovasculares entre las dos cohortes.

Tabla 14: Comparación de los tipos de tumores *de novo* entre las cohortes.

Tabla 15: Características basales según en función de la presencia de síndrome metabólico antes del trasplante hepático.

Tabla 16: Causas de mortalidad en función de la presencia de síndrome metabólico antes del trasplante hepático.

Tabla 17: Análisis de regresión de Cox del riesgo de éxitus en función de variables del pre-TH.

Tabla 18: Comparación del número de eventos cardiovasculares según presencia de síndrome metabólico pre-trasplante.

Tabla 19: Análisis de regresión de Cox del riesgo de ECV post-trasplante.

Tabla 20: Análisis de regresión de Cox del riesgo de muerte por ECV.

Tabla 21: Tipos de tumores *de novo* en función de la presencia de síndrome metabólico antes del trasplante.

Tabla 22: Análisis de regresión de Cox del riesgo de tumor *de novo*

Tabla 23: Análisis de regresión de Cox del riesgo de muerte en función de la presencia de síndrome metabólico y otras variables pre-TH.

Tabla 24: Análisis de regresión de Cox del riesgo de ECV en función de la presencia del SM y otras variables pre-TH.

Tabla 25: Análisis de regresión de Cox del riesgo de tumor en función de la presencia del SM y otras variables pre-TH.

Tabla 26: Perfil demográfico y clínico de los pacientes antes del trasplante hepático.

Tabla 27: Factores de riesgo cardiovascular antes del trasplante hepático.

Tabla 28: Factores de riesgo cardiovascular antes del trasplante en función del riesgo cardiovascular post-trasplante.

Tabla 29: Asociación entre Riesgo cardiovascular (alto/bajo) y variables basales pre-TH.

Tabla 30: Biomarcadores pre-trasplante de los candidatos a TH.

Tabla 31: Concentración de biomarcadores en el pre-trasplante según el riesgo cardiovascular post-trasplante.

Tabla 32: Asociación entre biomarcadores y perfil del paciente antes del trasplante.

Tabla 33: Asociación entre Riesgo cardiovascular (alto/bajo) y biomarcadores (log).

Tabla 34: Asociación entre riesgo cardiovascular (alto/bajo) y variables pre-TH.

Tabla 35: Concentraciones de biomarcadores en función de la presencia de un evento post-trasplante.

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

En los últimos años, la supervivencia a corto plazo después del trasplante hepático (TH) ha mejorado significativamente. Esto se debe a avances en las técnicas quirúrgicas, un mejor cuidado postoperatorio y un manejo más efectivo de los medicamentos inmunosupresores.

El uso de antivirales de acción directa (AAD) para tratar la hepatitis C (VHC), junto con el aumento global de la obesidad y la diabetes, ha provocado un incremento de la cirrosis por enfermedad hepática metabólica (EHM) y una disminución de los casos de cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) como causa de trasplante. Estos cambios han llevado a una modificación de los criterios para entrar en la lista de espera, adaptándolos al perfil de los pacientes actuales.

Además, el aumento del límite de edad para ser candidato al trasplante y la inclusión de pacientes con perfiles metabólicos más complejos han cambiado las causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Las enfermedades cardiovasculares, vinculadas a los factores de riesgo del síndrome metabólico, y la aparición de neoplasias son comorbilidades cada vez más comunes, tanto antes como después del trasplante. Estas condiciones tienen un impacto significativo en el pronóstico y requieren una atención rigurosa durante la evaluación previa al trasplante y en el seguimiento posterior.

La arteriosclerosis es la principal causa de la gran morbilidad y mortalidad asociadas a los eventos cardiovasculares (ECV). La base fisiopatológica de esta condición es la disfunción endotelial, el engrosamiento y rigidez de la pared arterial, así como la presencia de un estado inflamatorio mantenido, que conduce a la formación de trombos y, en consecuencia, a la obstrucción de la luz vascular. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCV), tales como la diabetes (DM), la hipertensión arterial (HTA), la obesidad, el

tabaquismo y las alteraciones en los parámetros de laboratorio, como el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos (TG), no son suficientes en algunos casos para estratificar y evaluar correctamente el riesgo cardiovascular individual. Además, existen muchos eventos no esperados en sujetos clasificados como sanos, en los cuales la enfermedad se manifiesta de forma subclínica.

En los últimos años, los retos de la medicina moderna se han centrado en encontrar fórmulas más precisas para predecir un evento cardiovascular agudo. Por ello, la búsqueda de biomarcadores detectables en sangre, que estén relacionados con la disfunción endotelial y la inflamación crónica, y que puedan servir tanto para el diagnóstico como para la predicción del pronóstico, es un desafío aún pendiente de explorar en los pacientes candidatos a TH.

1.2 Trasplante hepático

1.2.1 Generalidades

El acceso al TH ha transformado el manejo de las enfermedades hepáticas avanzadas. El TH es el tratamiento curativo de pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal (cirrosis hepática descompensada), pacientes con fallo hepático fulminante y tumores hepáticos (principalmente hepatocarcinoma, casos seleccionados de colangiocarcinoma y algunos tumores más infrecuentes)¹.

El primer trasplante ortotópico de hígado de donante cadáver se realizó por el equipo del Dr. Tomas Starzl en Beteran's Hospital de Denver, Colorado (EEUU) en 1963. Se realizó a un niño de 3 años con atresia de las vías biliares a partir de otro niño fallecido por un tumor cerebral. La supervivencia fue de 5 horas debido a una hemorragia y fallo en la coagulación². Unos años más tarde, en 1968, se realizó en Europa el primer trasplante ortotópico llevado a cabo por Sir Roy Calne en Cambridge³. En esta década y la siguiente se realizaron trasplantes

hepáticos en diversas partes del mundo con resultados muy variables, pero con supervivencias inferiores al año³.

A partir de los años 80, debido a la mejora de las técnicas quirúrgicas, los cuidados peroperatorios, la anestesia y, sobre todo, la aparición de la ciclosporina como terapia inmunosupresora, los resultados mejoraron sustancialmente con tasas de supervivencia alentadoras³. En la conferencia de consenso celebrada en Bethesda (Maryland, EEUU) en 1983 se declaró al TH como un tratamiento de “utilidad científica” demostrada, expandiéndose el TH a partir de ese momento, y alcanzando cifras de supervivencia en torno al 70% al año del trasplante⁴.

En España, el primer TH se realizó en 1984 en el Hospital Universitario de Bellvitge de l’Hospitalet (Barcelona) por los cirujanos los Dres. Carles Margarit y Eduard Jaurrieta.

El número de TH realizados en España, al igual que en Europa y EEUU, ha ido creciendo en las últimas décadas. Según los datos del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH), la actividad de TH desde 1990 hasta 2021 ha pasado de poco más de 300 trasplantes al año a casi 1000 TH anuales⁵ (**Figura 1**).

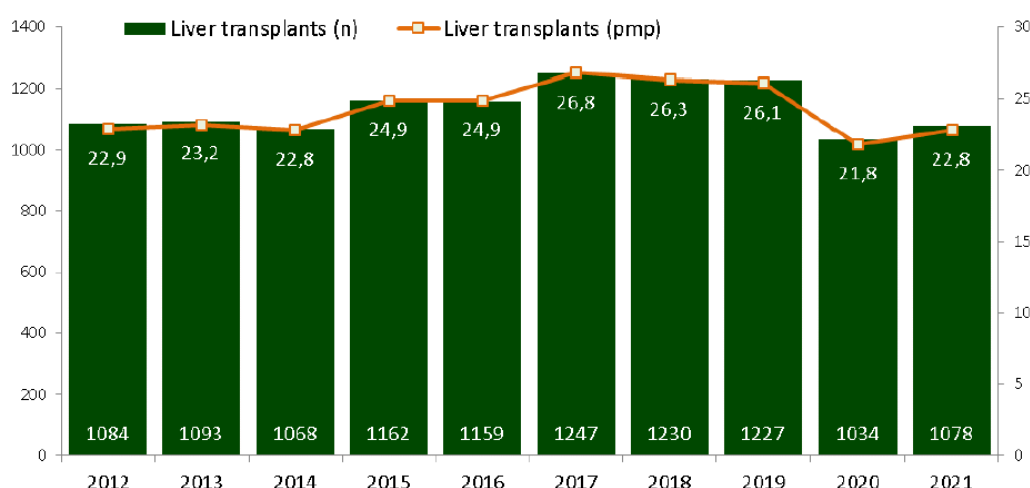


Figura 1: Actividad de trasplante hepático en España entre 2012-2021. RETH 2021. Fuente de la imagen: <http://www.ont.es>⁵.

1.2.2 Indicaciones de trasplante hepático. Evolución en el tiempo en EEUU, Europa y España

El TH tiene indicación en 4 grandes grupos de patologías^{6,7}:

(i) Enfermedad hepática terminal. La indicación más común es la cirrosis hepática. Incluye aquellos pacientes con enfermedad avanzada con complicaciones mayores derivadas de la cirrosis.

(ii) Fallo hepático agudo fulminante. Las causas más comunes son los virus de la hepatitis A y B, las causas farmacológicas o por otros agentes tóxicos.

(iii) Tumores Hepáticos, siendo el más frecuente el carcinoma hepatocelular (CHC) que asienta sobre un hígado cirrótico, casos seleccionados de colangiocarcinoma (CC) y metástasis de tumores neuroendocrinos.

(iv) Enfermedades metabólicas de carácter congénito.

Según datos de la Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) de 2022, la indicación primaria de trasplante hepático en EEUU más frecuente es la cirrosis hepática seguida de los tumores hepáticos (CHC el más frecuente). La etiología de la cirrosis como indicación de trasplante es la cirrosis alcohólica (30%) seguida de la cirrosis por EHM (18%) y la cirrosis por virus C (14%). El hepatocarcinoma es causa de TH en un 14% de casos⁸ (**Figura 2**).

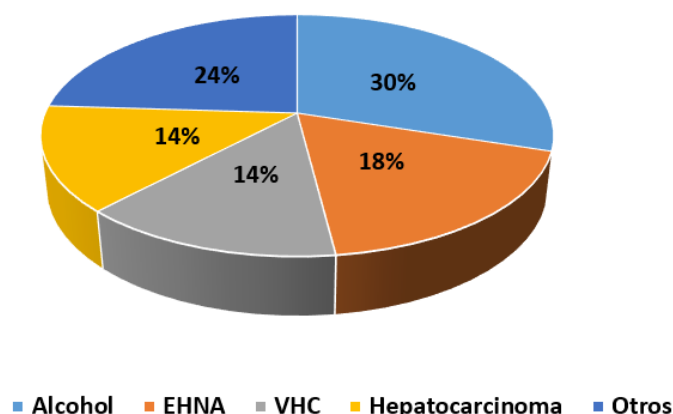


Figura 2: Etiología de la cirrosis como indicación de trasplante hepático en EEUU. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver. Fuente de la imagen: realizada por J. Herreras. J Kwomg, Am J Transplant. 2024⁸.

Según datos del registro europeo de trasplante hepático (ELTR), en Europa, la principal indicación primaria de TH es la cirrosis hepática seguida de los tumores hepáticos (CHC el más prevalente)⁹ (**Figura 3A**). Las etiologías más frecuentes de cirrosis como indicación de TH son el alcohol (35%) y las infecciones víricas (34%), siendo el virus C el más prevalente⁹ (**Figura 3B**).

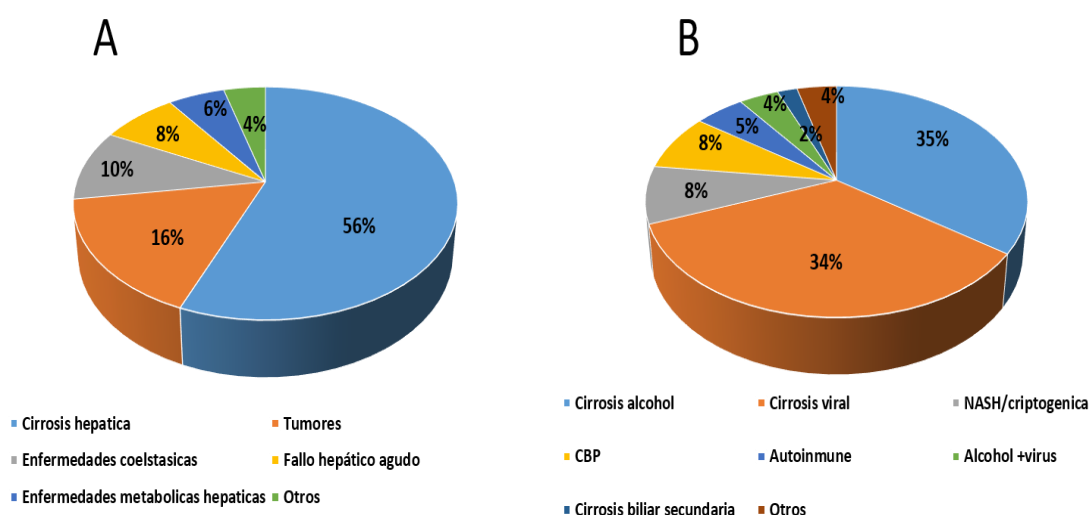


Figura 3: A) Indicaciones primarias de trasplante hepático. Registro europeo de trasplante hepático (ELTR) 1988-2019. (2020) B) Etiología de la cirrosis hepática como indicación de trasplante hepático. Registro europeo de trasplante hepático (ELTR) 1988-2019 (2020). Fuente de la imagen: [http:// www.eltr.org](http://www.eltr.org)⁹.

En España, según el registro español de trasplante hepático (RETH) del 2020¹⁰, la indicación más frecuente de TH también es la cirrosis hepática seguida de los tumores (CHC). En la **Figura 4** se observa la indicación de TH a lo largo del tiempo, destacando el aumento del CHC.

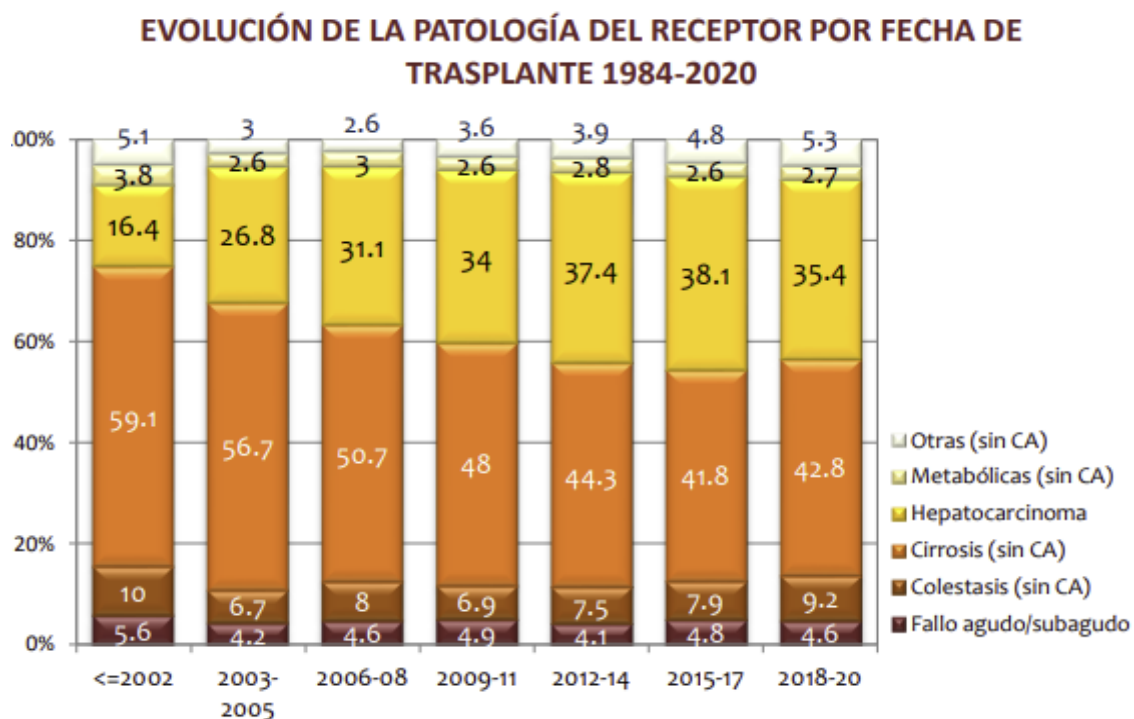


Figura 4: Evolución de la patología hepática del receptor por fecha de trasplante. RETH 2020. Fuente de la imagen: <http://www.ont.es>¹⁰.

Entre las indicaciones primarias, la cirrosis hepática fue la indicación más frecuente (**Figura 5A**) siendo el alcohol la etiología más prevalente de la cirrosis (33%) seguida de las infecciones víricas (23%) (siendo la hepatitis C la más frecuente)¹⁰ (**Figura 5B**).

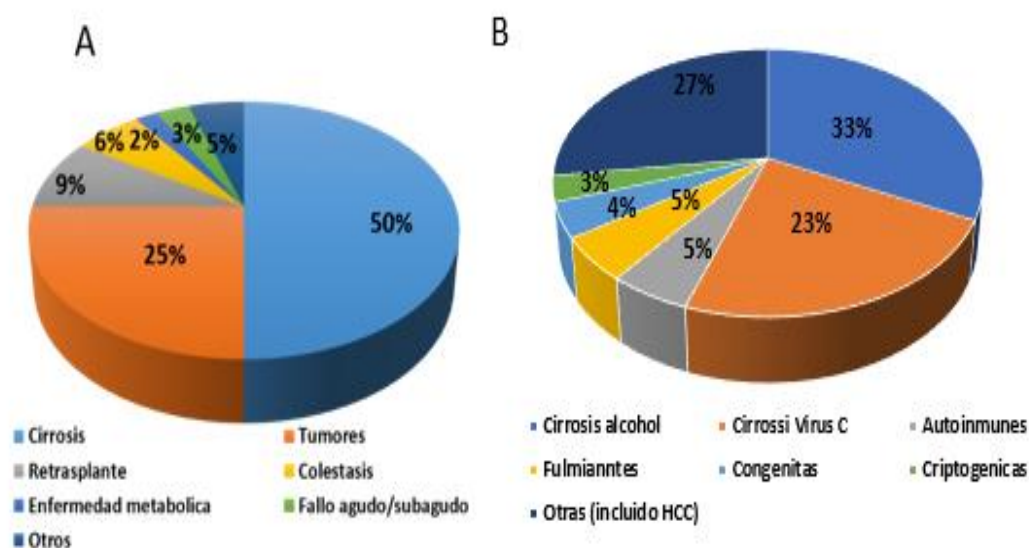


Figura 5: A) Indicaciones primarias de trasplante hepático en España. RETH 2020. B) Etiología de la cirrosis hepática en el candidato a trasplante hepático. RETH 2020. Fuente de la imagen: <http://www.ont.es>¹⁰.

Si hacemos un análisis más detallado y nos centramos en la evolución a lo largo de los años, en el mundo, las indicaciones de TH han cambiado, habiéndose objetivado un descenso significativo de la cirrosis por virus C en el contexto de los antivirales de acción directa (AAD) y, por el contrario, un incremento en los casos de EHMET y alcohol¹¹.

En los últimos años, especialmente en los países occidentales, ha habido un notable aumento en la indicación de trasplante debido a la cirrosis secundaria a la EHM. Esta condición se ha convertido en una de las principales causas de TH en Estados Unidos, representando hasta el 18% de los procedimientos realizados^{8,12}. La **Figura 6** ilustra la evolución de las indicaciones de trasplante a lo largo de los años, mostrando un aumento significativo de los casos de cirrosis por EHM en esta población asociado a una disminución de la cirrosis por virus C

del 30% tal y como se muestra en el registro OPTR/SRTR, entre 2003 y 2015¹³.

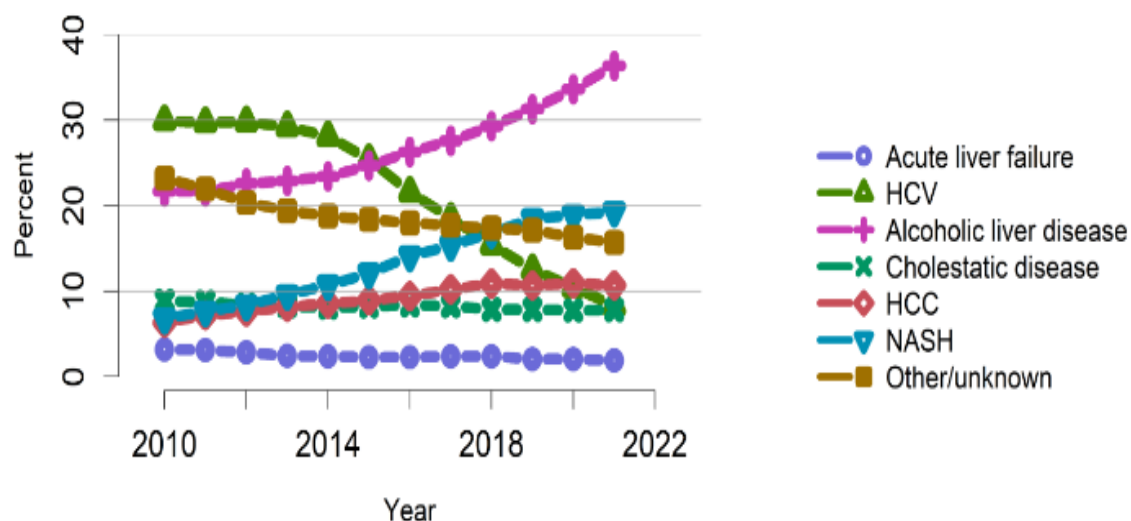


Figura 6: Evolución de la etiología de la cirrosis como indicación de Trasplante Hepático en Estados Unidos entre 2010-2022. Fuente de la imagen: Informe anual de datos de OPTN/SRTR 2022¹³.

En Europa, la indicación de trasplante por EHM también está en aumento en las listas de espera; actualmente, representa el 8,4% de las indicaciones de TH en Europa¹⁴. Datos del Reino Unido muestran que, en 1995, la EHMET constituía el 4% de los trasplantes hepáticos, cifra que aumentó al 12% en 2013¹⁵. Por otro lado, según el ELTR, se ha registrado una disminución de hasta el 58% en las indicaciones por hepatitis C en las listas de espera¹⁶.

En 2019, el registro europeo de trasplantes publicó un estudio tras analizar casi 70,000 pacientes. Este estudio reveló que la EHM fue causa de trasplante en 2,741 pacientes (4%), y la proporción de trasplantes debido a EHM aumentó significativamente con el tiempo, pasando del 1,2% en 2002 al 8,4% en 2016 ($p < 0,001$). Al mismo tiempo, se observó una disminución en las indicaciones de cirrosis por hepatitis C¹⁴.

En 2020, el registro ELTR publicó datos actualizados sobre la evolución de las indicaciones de trasplante según la etiología a lo largo de los años, hasta ese año¹⁶ (**Figura 7**).

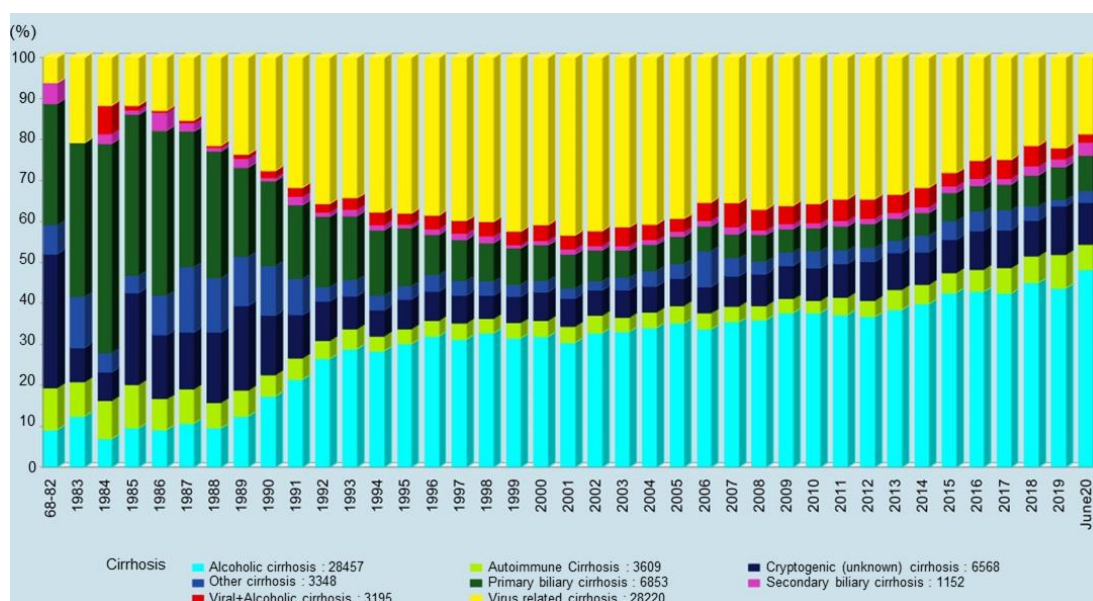


Figura 7: Evolución en la etiología de la cirrosis como indicación de trasplante hepático a lo largo del tiempo en Europa (1980-2019). ELTR 2019. Fuente de la imagen: [http:// www.eltr.org](http://www.eltr.org)¹⁶.

En nuestro entorno, uno de los estudios publicados por nuestro centro reveló resultados inferiores a los datos obtenidos en Europa y EE. UU. De casi 2,000 trasplantes analizados entre 1997 y 2016, el 2% se clasificaron como EHMET. No obstante, se observó un aumento en la prevalencia a lo largo del tiempo: del 0,8% en el período de 1997-2001, al 2,7% entre 2002 y 2006, y una media del 2,3% en los años posteriores¹⁷.

Un estudio realizado en Cataluña evaluó los cambios en la composición de las listas de espera. De 1,483 pacientes incluidos, la cirrosis por virus C disminuyó del 47% en el período 2008-2013 al 35% en 2014-2016 ($p < 0.001$)¹⁸. Otro estudio llevado a cabo en el Hospital La Fe de Valencia también constató una reducción del 19% en la incidencia del virus C en las listas de espera durante la era de los tratamientos AAD, en comparación con la era del interferón¹⁹.

Berenguer et al. evaluaron el impacto de las terapias libres de interferón en España (ONT). Se registró una reducción significativa en

el registro de nuevos casos de virus C en las listas de espera y en los pacientes excluidos durante la cohorte temporal de los AAD ($p < 0.001$)²⁰. En concreto, en 2017, el número de pacientes con virus C fue un 50% menor que en 2013. También se evidenció una disminución del 27% en el número de pacientes con cirrosis descompensada durante la era de los AAD en comparación con la era del interferón ($p < 0.05$)²⁰. En la **Figura 8** se muestra la evolución de las listas de espera de cirrosis por virus C entre 2012 y 2017.

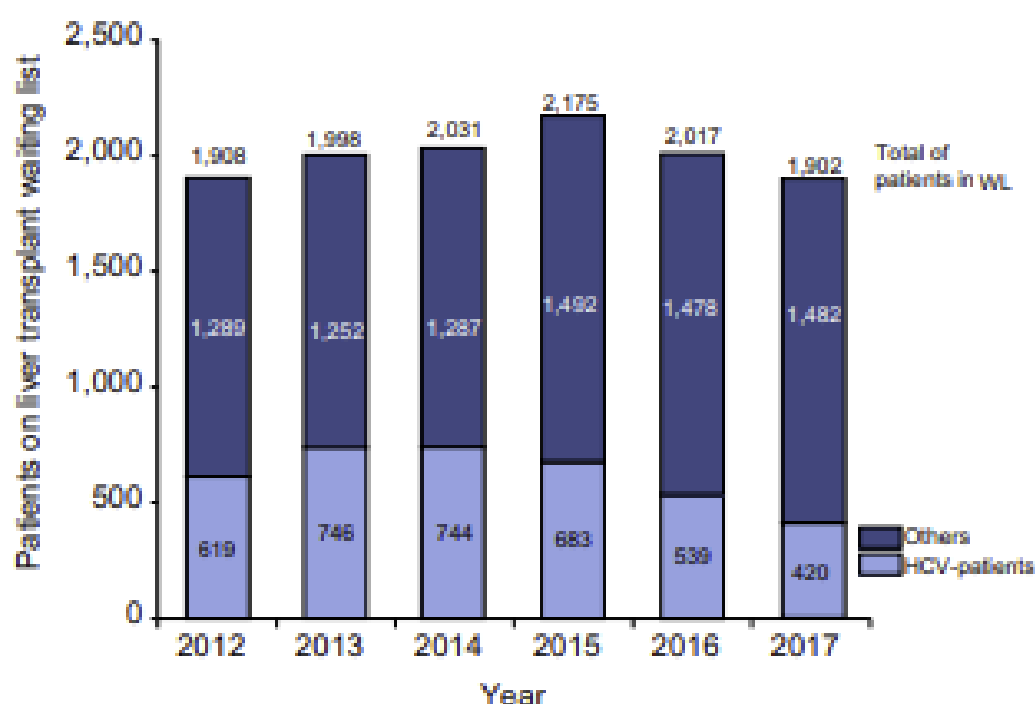


Figura 8: Indicaciones de trasplante hepático (lista de espera) entre 2012-2017 en España: Cirrosis por VHC frente a otras indicaciones. Fuente de la imagen: Berenguer M, J Hepatol. 2018. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.011²⁰.

Por otro lado, en la **Figura 9** podemos ver la evolución de la indicación de trasplante por virus C y de trasplante por alcohol según datos del RETH de 2023²¹.

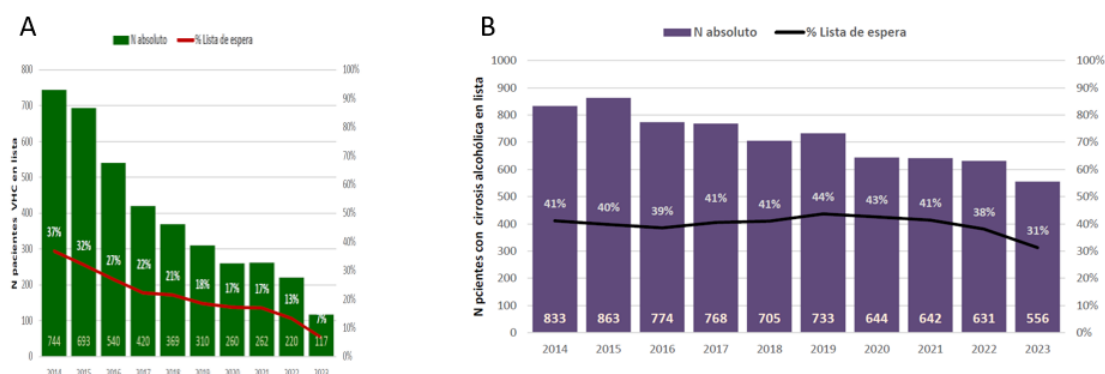


Figura 9: A) Evolución de la indicación de trasplante por virus C en España entre los años 2014 y 2023. B) Evolución de la indicación de trasplante hepático por cirrosis alcohólica en España entre los años 2014 y 2023. RETH 2023. Fuente de las imágenes: <http://www.ont.es>²¹.

1.2.3 Supervivencia post-TH y causas de mortalidad

Según el registro europeo de trasplante hepático publicado en 2018, que abarca todas las indicaciones desde 1968 hasta 2016, las tasas de supervivencia de los pacientes son del 83%, 71%, 61%, y 51% y 41% al año, 5, 10, 15 y 20 años, respectivamente (**Figura 10**). Sin embargo, al considerar solo a los pacientes que sobreviven más de 6 meses, las tasas de supervivencia son notablemente más altas: 97% al año, 84% a los 5 años, 71% a los 10 años, 61% a los 15 años y 52% a los 20 años²².

Los primeros 6 meses tras el TH son críticos; así, una cuarta parte de las muertes precoces ocurre en el primer mes tras el TH, y el 46% de las muertes y el 65% de los retrasplantes suceden dentro de los 6 meses posteriores. Además, en el 49% de los retrasplantes, estos se indican en el mes siguiente al trasplante primario²².

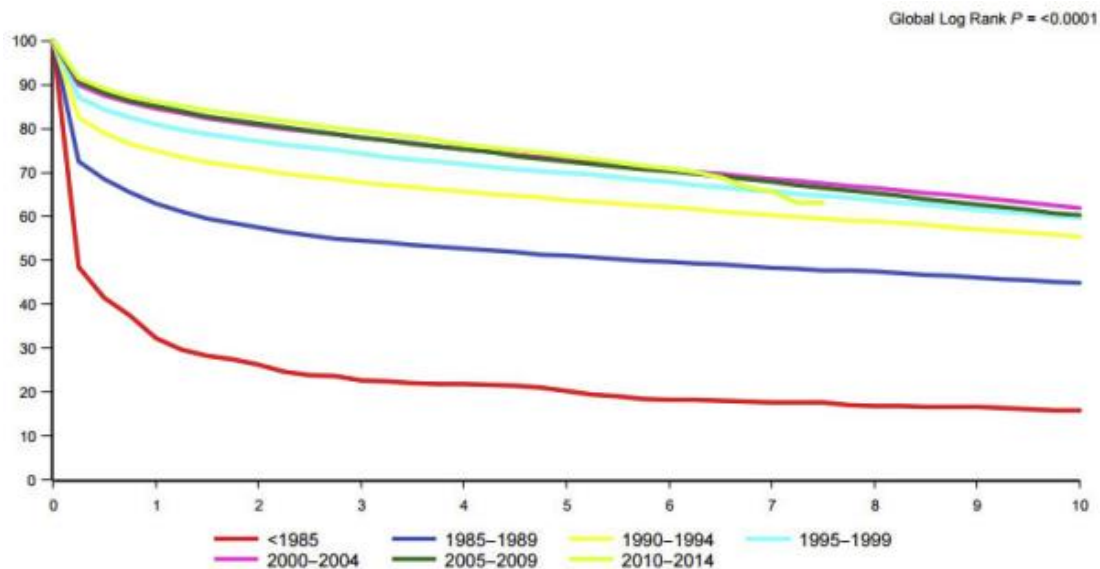


Figura 10: Supervivencia del paciente según el período del trasplante hepático en Europa, n = 119 125 (1968-2016). Fuente de la imagen: [http:// www.eltr.org](http://www.eltr.org)²².

Las causas de mortalidad varían según el período post-trasplante considerado. En el primer año, las infecciones y las complicaciones intra y peroperatorias son las principales causas de muerte. En cambio, a largo plazo, las neoplasias *de novo* y las complicaciones cardiovasculares se convierten en las principales causas de mortalidad.

En términos generales, según el registro europeo de trasplante hepático, las principales causas de muerte tras un TH primario son^{22,23}:

- (1) Causas generales, tales como insuficiencia orgánica múltiple y complicaciones cerebrovasculares, cardiovasculares, pulmonares y renales (29%)
- (2) Recurrencia de la enfermedad primaria (20%)
- (3) Aparición de tumores (11%)
- (4) Aparición de sepsis (18%) principalmente bacteriana (9%)
- (5) Complicaciones técnicas (5%), principalmente hemorragias y complicaciones vasculares (3%)
- (6) Rechazo (4%), mayoritariamente crónico (3%).

Las muertes intra-operatorias y la disfunción primaria representan el 3% de todas las muertes. Los datos de los últimos 10 años muestran una disminución de la mortalidad global (16%) a largo plazo, siendo las causas similares a las observadas en la población general, fundamentalmente de origen no hepático, tales como son los problemas cardiovasculares (14%) y las neoplasias (26%)^{22,23}.

1.3 Factores de riesgo cardiovascular en el candidato a trasplante hepático

La presencia de factores de riesgo cardiovascular se asocia con el desarrollo de eventos cardiovasculares tanto en la población general como en los candidatos a TH. En concreto, los cambios en el perfil de los candidatos a trasplante, la presencia del síndrome metabólico antes y después del trasplante, y el aumento de la EHM como causa de cirrosis son elementos clave que determinan el riesgo cardiovascular de nuestros pacientes.

Las siguientes secciones de esta tesis se centran en analizar cada uno de los FRCV de manera individual, así como en definir el SM, su prevalencia, sus bases fisiopatológicas, su relación con la enfermedad hepática y su impacto en la población trasplantada.

1.3.1 Factores de riesgo cardiovascular en el pre y post-trasplante

La prevalencia de los FRCV aumenta de forma significativa tras el TH^{24,25}. Además, ha crecido el porcentaje de pacientes con complicaciones metabólicas pre-trasplante²⁴. Globalmente, cada vez son más los pacientes considerados de alto RCV en lista de espera y en el seguimiento, tras el trasplante hepático²⁶.

1.3.1.1 Hipertensión arterial

En general, la HTA es poco frecuente en el período pre-trasplante debido a la vasodilatación presente en el cirrótico. En los últimos años su prevalencia ha aumentado posiblemente por el aumento de cirrosis por EHM²⁷. Por el contrario, en el post-trasplante, la HTA es muy frecuente, afecta al 40%-60% de los pacientes, y en muchos casos es difícil de controlar²⁸. Un alto porcentaje de pacientes (60-69%) desarrolla HTA de forma precoz, es decir, antes del año post-trasplante^{29,30}.

El mecanismo detrás de esta condición no está completamente definido y parece ser multifactorial. La exposición crónica a inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus y corticoides)^{31,32} junto a otros factores que favorecen la rigidez arterial, generan una elevación de niveles de endotelina, activación del sistema renina angiotensina-aldosterona que produce vasoconstricción y finalmente hipertensión arterial³³.

Una hipertensión no controlada aumenta el riesgo de insuficiencia renal, infarto agudo de miocardio y fallo cardíaco³⁴. Las primeras medidas de tratamiento incluyen adoptar hábitos de vida saludables, como dejar de fumar y realizar ejercicio físico. Si no se observa mejoría con estos cambios, es necesaria la introducción de antihipertensivos, siendo los antagonistas del calcio la primera opción³⁵.

1.3.1.2 Dislipemia

La prevalencia de dislipemia en pacientes cirróticos es baja debido a alteraciones en la síntesis hepática de colesterol³⁶. En contraste, en el período post-trasplante, la dislipemia puede afectar hasta al 70% de los pacientes³⁷. Factores como la terapia inmunosupresora, el peso corporal, el estado nutricional, el control de

la glucemia y características del donante predicen la dislipemia post-trasplante³⁸.

Los corticoides provocan un aumento en la producción de ácidos grasos y en el tejido adiposo, además de incrementar la resistencia a la insulina, lo que contribuye al desarrollo de dislipemia³⁹. Por su parte, la ciclosporina incrementa la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), interfiere en el metabolismo de los triglicéridos en los tejidos periféricos y reduce la eliminación de colesterol por la vía biliar⁴⁰.

El tratamiento de la dislipemia se centra en cambios en el estilo de vida, como la adopción de una dieta saludable y la práctica de actividad física. En segundo lugar, se utilizan estatinas y los fibratos en los casos necesarios⁴¹.

1.3.1.3 Obesidad

El Índice de Masa Corporal (IMC) es difícil de calcular en pacientes con cirrosis descompensada, que presentan ascitis y edemas. Sin embargo, la obesidad es muy frecuente tras el trasplante. Hasta un 30% de los pacientes trasplantados ganan peso al año de la intervención⁴². Este aumento de peso es independiente del sexo, del IMC pre-trasplante, de la etiología de la cirrosis y del uso de esteroides⁴². La edad se asocia con un mayor riesgo de desarrollar obesidad en el post-trasplante. Los pacientes con un IMC bajo antes del trasplante tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad post-TH⁴³. Además, los fármacos inhibidores de la calcineurina están relacionados con un mayor riesgo de obesidad⁴⁴.

La obesidad en el post-trasplante se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diabetes, ECV, esteatosis en el injerto y progresión hacia fibrosis avanzada. Asimismo, la obesidad es un factor predictivo de una estancia más prolongada en cuidados intensivos, así como de un mayor

riesgo de infecciones y complicaciones quirúrgicas, mermando incluso la supervivencia en algunos estudios^{45,46}.

1.3.1.4 Diabetes

La incidencia de diabetes en el período post-trasplante se sitúa entre el 14% y el 40% de los pacientes. Los pacientes diabéticos y obesos antes del trasplante tienen un mayor riesgo de desarrollar ECV⁴⁷. Además, el injerto recibido desempeña un papel importante en la regulación de carbohidratos, proteínas y lípidos, y puede generar resistencia a la insulina, lo que se traduce en una mayor hiperglucemia⁴⁸. Un metaanálisis ha vinculado la infección por el virus C, el sexo masculino, la historia de diabetes, el IMC y el uso de tacrolimus con un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes en el post-trasplante⁴⁹.

La diabetes se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, infecciones, complicaciones neurológicas y menor supervivencia del injerto⁵⁰. La fisiopatología no está completamente establecida, pero se reconoce que la función hepática del donante, las comorbilidades del receptor y la inmunosupresión desempeñan un papel importante^{51,52}. Los corticoides se asocian igualmente con el desarrollo de diabetes y resistencia a la insulina. El tacrolimus ampliamente utilizado es un potente inductor de diabetes por múltiples vías ^{52,53}.

1.4 Síndrome metabólico

1.4.1 Concepto y definiciones

El SM se define como la combinación de FRCV y alteraciones metabólicas que incrementan el riesgo individual de enfermedad vascular, a través del desarrollo de arteriosclerosis y daño endotelial

precoz^{54,55}. En 1988, Gerald Reaven propuso que los individuos con DM tipo II con resistencia a la insulina (RI), HTA y dislipemia presentaban un síndrome conocido como "Síndrome X". En este síndrome, la resistencia a la insulina es el mecanismo fisiopatológico fundamental. Los componentes de este "Síndrome X" original incluyen resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e HTA⁵⁶.

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo el concepto de SM como una entidad diagnóstica con criterios específicos⁵⁷. Desde entonces, la definición del SM ha evolucionado según diversos consensos internacionales; los más relevantes se describen a continuación.

En 1999, la OMS definió el SM como la presencia de diabetes tipo II, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina, junto con al menos dos de los criterios especificados en la **Tabla 1**⁵⁷. En 2001, el consenso del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) excluyó la resistencia a la insulina de sus criterios diagnósticos⁵⁸, considerando SM si se cumplen tres o más de los criterios especificados en la misma tabla.

En 2004, la American Heart Association y el National Heart, Lung and Blood Institute revisaron los criterios de ATP III, cambiando el enfoque hacia un IMC mayor a 30 en lugar del diámetro de la cintura⁵⁹. En 2002, el Grupo de Estudio para la Resistencia a la Insulina (EGIR) estableció que un individuo debía presentar RI o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75, junto con dos o más de los criterios especificados en la **Tabla 1**⁶⁰. Por su parte, el consenso de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en 2005 requería obesidad central y al menos dos de los criterios especificados en la misma tabla⁶¹.

Los consensos de la IDF y del NCEP ATP III son los más utilizados y difundidos.

En la **Tabla 1** se describen cada una de las definiciones de SM descritas a lo largo de los años.

Tabla 1: Definición de síndrome metabólico según criterios de diferentes sociedades científicas.

	OMS	ATP III	EGIR	IDF
Triglicéridos >150 mg/dl	x	X	X	X
HDL<40 mg/dl en hombres y < de 50 mg /dl en mujeres	x	X	X	X
Presión arterial >135/85 mmHg	x	X	X	X
Insulino resistencia	x			
Glucosa en ayunas >de 110 mg al día		X	X	X
Glucosa a las 2 h >de 140 mg/dL				
Obesidad abdominal		X	X	X
IMC >30	x	X	X	
Microalbuminuria	x			
Factores de riesgo y diagnóstico	>2	>3	>2	>2

HDL: lipoproteína de alta densidad; IMC: índice de masa corporal

En las definiciones de la OMS y la EGIR, la resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental. La RI se refiere a la disminución de la capacidad de los tejidos periféricos, como el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo, para absorber glucosa en respuesta a la insulina circulante⁶². Esta condición ha sido históricamente crucial para definir el SM según la mayoría de estas organizaciones.

Cada uno de los componentes del SM se asocia individualmente con un aumento del riesgo cardiovascular, y existe controversia sobre si el SM en su conjunto conlleva un mayor RCV que la simple suma de sus componentes. Algunos estudios sugieren que el número de componentes del SM podría ser más útil para predecir la ECV que el

propio síndrome, ya que el RCV tiende a aumentar de manera progresiva conforme se incrementa el número de componentes presentes^{63,64}.

1.4.2 Prevalencia e importancia epidemiológica

La prevalencia del SM en el mundo ha ido en aumento en los últimos años⁶⁵. Comparar la prevalencia de este síndrome entre diferentes poblaciones resulta complicado debido a la heterogeneidad en las definiciones de SM utilizadas en los diversos estudios publicados.

En general, el incremento de la obesidad se asocia con un aumento en la incidencia del SM, lo que tiene importantes implicaciones en los patrones de prevalencia de diabetes y enfermedades vasculares⁶⁶. La presencia del SM contribuye al aumento de la enfermedad aterosclerótica subclínica en estos pacientes obesos⁶⁷.

La prevalencia global del SM (principalmente según los criterios ATP III) es del 15%- 30% en la población adulta de países desarrollados⁶⁸. En Estados Unidos, la prevalencia se estima en aproximadamente un 25%, y en algunos estudios utilizando criterios ATP III, puede alcanzar hasta el 30%, cifras significativamente más altas que las registradas en Asia, donde se sitúan alrededor del 17%^{69,70}.

Los datos más altos de prevalencia del SM se describen en América latina, donde oscila entre el 25-40% de la población. Esta condición es más frecuente en las mujeres y personas de más de 50 años^{71,72}.

El estudio DARIOS (2012) en España, que analizó datos individuales de 11 estudios poblacionales en 10 comunidades autónomas, encontró una prevalencia del SM (según criterios ATP III) del 31% en hombres y del 29% en mujeres. Entre los hombres con SM, se observaron mayores tasas de elevación de glucemia y

triglicéridos, mientras que, entre las mujeres, predominaron la obesidad abdominal y las alteraciones en los niveles de colesterol. El riesgo coronario asociado al SM fue mayor en mujeres que en hombres (2,5 frente a 2 veces, respectivamente)⁷³.

La edad de diagnóstico del SM ha disminuido progresivamente. Hace más de 30 años, el mayor riesgo se concentraba en personas mayores de 50 años, pero actualmente se observa un aumento de prevalencia en individuos de 30 a 35 años, incremento que se atribuye a malos hábitos alimentarios y a una escasa actividad física⁷⁴. En la edad infantil (entre los 2 y 24 años) se estima que el sobrepeso y la obesidad supera el 30%⁷⁵.

El SM se presenta como una de las principales amenazas de salud pública del siglo XXI, contribuyendo al incremento de las ECV, que ya son junto a los procesos neoplásicos, la principal causa de mortalidad en la población general⁷⁶.

1.4.3 Fisiopatología del síndrome metabólico

Hasta hace unos años se pensaba que la fisiopatología del SM se centraba únicamente en la resistencia a la insulina. Recientemente se sabe que es un proceso muy complejo en el que intervienen múltiples mecanismos⁷⁷.

Se ha visto que el desarrollo de esta RI/hiperinsulinemia está influenciado por diversos factores, tanto ambientales (diabetes y obesidad) como genéticos^{78,79,80}.

La comprensión fisiopatológica del SM ha evolucionado, destacando el papel central de la inflamación crónica donde varias citoquinas están implicadas^{81,82,83}.

Los principales mecanismos en la patogenia del SM son:

(I) Resistencia a la insulina: se trata de la disminución de la acción de la insulina a nivel celular en tejidos periféricos que produce alteraciones en el metabolismo lipídico, glucémico y proteico. Debido a esto, el páncreas aumenta la producción de insulina. Esta hiperinsulinemia resultante genera una inhibición en la lipólisis en el musculo liberando AGL que incrementa el colesterol y los triglicéridos. La insulina disfuncionante en sangre junto con los AGL genera una vasoconstricción que conlleva al desarrollo de una HTA^{62,79,80}.

(II) Inflamación crónica: Papel del adipocito y la obesidad.

El estado pro-inflamatorio asociado al SM se explica, además de por la actividad de los adipocitos, por la presencia de células inflamatorias en el tejido adiposo. Se ha observado un aumento en los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF alfa), inhibidor del activador del plasminógeno 1, interleuquina 6 (IL-6), PCR, IL-8, MCP-1, PAI-1 y leptina, junto con una disminución de IL-8 y de adiponectina^{83,84,85,86}. Todas estas citoquinas contribuyen a generar un estrés oxidativo que activa múltiples cascadas inflamatorias llevando a fibrosis en los tejidos y arterioesclerosis⁸⁶.

En las personas obesas, el tejido adiposo es insulino-resistente, lo que provoca un aumento de los ácidos grasos libres (AGL) en plasma. Estos AGL pueden interferir con la señalización del receptor de insulina en los tejidos periféricos, incrementando el estrés oxidativo y creando un entorno proinflamatorio sistémico (incremento de M1 macrófagos, TNF alfa, IL-6, IL-8) lo que reduce la reactividad vascular generando y manteniendo la placa de ateroma^{82,83,86}.

(III) Otros efectos de la insulina: La insulina tiene propiedades antitrombóticas, antioxidantes, antiinflamatorias, vasodilatadoras y natriuréticas. Estas funciones se ven alteradas en la RI. La RI aumenta la producción de especies

reactivas de oxígeno, la endotelina y células inflamatorias, lo que genera un estado inflamatorio crónico en la pared vascular, contribuyendo a la ateromatosis y eventos agudos relacionados^{79,87}.

- (IV) (IV) Factores genéticos:** Estos factores pueden explicar la RI en individuos no obesos. El polimorfismo de la "Fatty Acid Binding Protein 2" (FABP2) se asocia con la RI, ya que esta proteína participa en el transporte de ácidos grasos de cadena larga en el intestino, aumentando su concentración en plasma y favoreciendo la lipotoxicidad⁸⁸.
- (V) Rol de los PPAR (receptores del proliferador peroxisomal activados):** Estos receptores son esenciales para la diferenciación y proliferación normal de los adipocitos, así como para el almacenamiento de ácidos grasos. Promueven la síntesis de adiponectina y limitan la liberación de AGL a la circulación. Su modulación mediante agonistas de los PPAR podría reducir la RI y mejorar el SM⁸⁹.
- (VI) Microbiota:** la disbiosis en la microbiota intestinal está implicado en el aumento de riesgo de presentar un SM mediante la alteración del sistema inmunitario. Este desbalance incrementa especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo. Además, la disbiosis produce una alteración en la permeabilidad intestinal que permite una endotoxemia metabólica generando un bajo grado de inflamación sistémica de forma mantenida⁹⁰.

Los trastornos más importantes relacionados con la RI se muestran en la **Figura 11 (A y B)**.

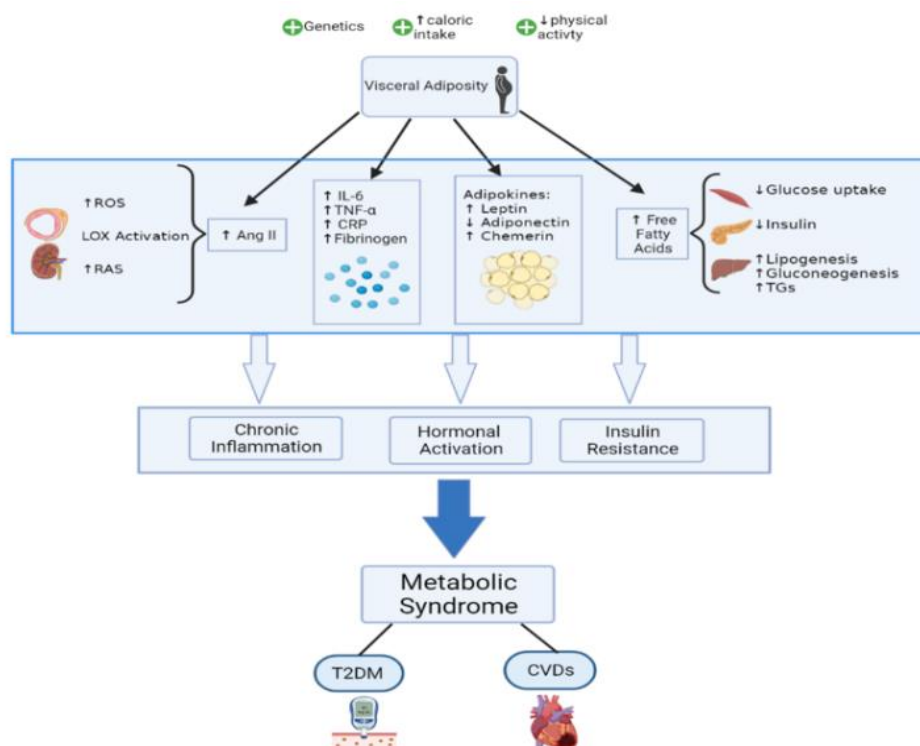


Figura 11 A) Fisiopatología del síndrome metabólico. Fuente de la imagen: Fahed G, Int J Mol Sci, 2022

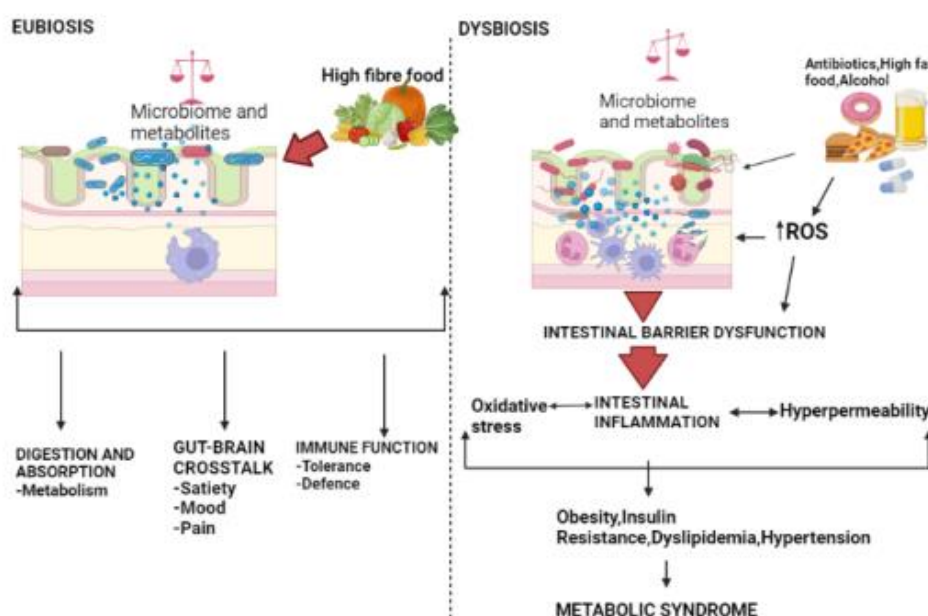


Figura 11 B) Papel de la microbiota en la fisiopatología del síndrome metabólico. Fuente de la imagen: Masenga S, Int J Mol Sci. 2023.

1.5 Síndrome metabólico y enfermedad hepática por depósito de grasa

La esteatosis hepática metabólica se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado, asociada a RI, y se define por la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos en análisis histológicos. Esta condición abarca dos trastornos: el hígado graso metabólico (HGM) y la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (EHMET), siendo esta última un espectro que incluye desde fibrosis hasta cirrosis y CHC⁹¹. La fibrosis se considera el factor pronóstico más importante en la esteatosis hepática metabólica, correlacionándose con complicaciones hepáticas y mortalidad ^{91,92}.

El hígado desempeña un papel esencial en el metabolismo lipídico, gluconeogénesis y regulación energética⁹². La esteatosis hepática metabólica está estrechamente vinculada a la RI en el hígado, músculo y tejido adiposo, y se relaciona con el SM⁹³.

La prevalencia del SM en pacientes con cirrosis hepática es variable y depende de la etiología. La baja resistencia vascular sistémica en estos pacientes y los déficits de lípidos pueden dificultar el cumplimiento de criterios para el SM^{92,93,94}. La prevalencia de EHMET aumenta paralelamente al SM, especialmente en relación con la obesidad y diabetes tipo 2⁹². La esteatosis hepática también actúa como un factor independiente que puede desencadenar diabetes tipo 2 o complicar su control^{95,96}.

En pacientes con obesidad (IMC >30), la prevalencia de esteatosis simple es del 90%, con un 30% de EHM y hasta un 10% con fibrosis avanzada⁹⁶. En aquellos con esteatosis, la presencia de SM se considera un predictor importante de severidad y fibrosis. Además, en cirrosis por EHMET, el SM se asocia a un mayor riesgo de hepatocarcinoma^{92,93}.

La indicación de TH por cirrosis metabólica ha aumentado desde 2001, y se prevé que se convierta en la principal razón de trasplante en Estados Unidos en las próximas dos décadas⁹⁷. Con la creciente prevalencia de obesidad y diabetes, afectando a aproximadamente 30 millones de personas en EE.UU, se estima que entre 600,000 y 700,000 desarrollarán cirrosis, potencialmente subsidiarios de TH^{95,98}. Este fenómeno también se observa en Europa, donde la EHM crece junto con la obesidad y diabetes, aunque los datos específicos de prevalencia son aún limitados⁹⁹.

1.6 Papel del síndrome metabólico en el trasplante hepático

Las principales causas de muerte tras el trasplante ya no son las relacionadas con el injerto, sino las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias²². Entre los factores implicados se encuentran la inmunosupresión crónica, la predisposición genética, el desarrollo de comorbilidades metabólicas, y el aumento de FRCV y SM. Este cambio en las causas de mortalidad sugiere que el SM, tanto en el periodo previo al trasplante, influido en parte por el aumento de los FRCV, como después del trasplante, afectado por los efectos secundarios de la inmunosupresión, tiene un impacto creciente en la supervivencia del injerto.

La literatura sobre el SM en el contexto del TH es limitada, debido a la dificultad de unificar el diagnóstico en esta población. Factores como la edad, el índice de masa corporal (IMC), la diabetes tipo 2, la indicación del trasplante (hepatitis C, EHM, cirrosis criptogénica), el estadio avanzado de la enfermedad y la disfunción renal se han identificado como predictores del desarrollo de SM en el postrasplante¹⁰⁰.

Los pacientes en el periodo post-trasplante presentan un mayor porcentaje de FRCV y mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares e isquémicas en comparación con la población general de la misma edad y sexo, con un riesgo relativo (RR) de 3.3 (IC y $p < 0.005$)¹⁰¹. La prevalencia de DM se duplica tras el trasplante, pasando del 15% en el periodo pre-trasplante a un 30-40% en el postrasplante^{102,103}. De manera similar, la hipertensión aumenta del 15% al 60%, y la dislipidemia afecta hasta al 50% de los pacientes post-TH¹⁰⁴. La prevalencia del SM tras el trasplante se sitúa entre el 30% y el 50% al año o dos años de seguimiento ¹⁰¹, aunque los resultados varían debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas^{105,106}. La prevalencia del SM antes del trasplante es difícil de determinar, con datos que rondan el 10-12%¹⁰⁷.

Los estudios publicados hasta la fecha han tratado de relacionar la presencia del SM con el desarrollo de ECV y/o mortalidad post-trasplante, centrándose en la influencia del SM tras el trasplante sobre los ECV. Sin embargo, hay escasa literatura sobre la influencia del SM previo al trasplante en la evolución post-trasplante. En la **Tabla 2** se resumen estos estudios.

Tabla 2: Datos publicados sobre el riesgo de evento cardiovascular post-trasplante en función de la presencia de síndrome metabólico.

	País/año/ Tipo de estudio	n/periodo de trasplante	Criterios SM	Inciden cia SM post TH	Eventos CV según SM Post-TH	Supervivenci a según SM	p
Gami A et al. ¹⁰⁸	USA. Metaanálisis, 2007	33 estudios, n=172573. Hasta 2005	ATPIII y OMS>	No recogido	No recogido Riesgo de SM frente no SM OR=1.78 (IC: 1.58-2.00)	No estudiado	<0,001
Layrea M et al. ¹⁰⁹	Canadá. Multicéntrico 2007	148/1998-2004	ATP III (2004)	58%	SM 30% vs 8% no SM	No estudiado	<0,003
Lais I et al. ¹¹⁰	Israel, 2011, unicéntrico	252/1991-2007	ATP III	51%	SM 15% vs 6% no SM	No diferencias. OR 1,1 p= 0,7	< 0,007
Albeldawi M et al. ¹¹¹	USA, 2012 Unicéntrico	775/1996-2008	ATP III (2004)	37%	SM 67% vs 37% sin SM	No estudiado	<0,001
Couto C et al. ¹¹²	Brasil, USA, 2013 Multicéntrico	342/2000-2010	ATP III	13%	SM 10% vs 2% no SM	No estudiado	P=0,01
Lunati E et al. ¹¹³	Italia, 2013 Unicéntrico	84/2006-2010	ATP III	39%	SM 16.3% vs. No SM 0%,	No estudiado	p= 0,01
Vida Pérez L et al. ¹¹⁴	España, 2016 Unicéntrico	74/2004-2010	ATP III	60%	No describe. 84% tiene SM	No estudiado	P<0,001

En todos los estudios revisados, se emplean los mismos criterios para la definición del SM, observándose claramente que su presencia al año posterior al trasplante se asocia con un mayor riesgo de ECV. Sin embargo, pocos trabajos lo vinculan con la supervivencia, y la limitada literatura existente no muestra diferencias significativas en la supervivencia entre pacientes con o sin SM.

En la investigación realizada por Leon Adams et al., se evidenció que los pacientes con obesidad y diabetes concomitante pre-trasplante presentaron una menor supervivencia (HR: 2.40, IC del 95%: 1.32–4.38, $P = 0.004$) comparada con solo obesidad o solo diabeticos¹¹⁵. Además, mostraron estancias hospitalarias más prolongadas y un mayor número de complicaciones, lo que sugiere que la coexistencia de estas patologías genera mayores comorbilidades, de manera similar al SM. No obstante, a pesar de esta asociación de las dos patologías, cuando se analizó la presencia de SM no se observaron diferencias en la supervivencia¹¹⁵.

1.7 Complicaciones post-trasplante no relacionadas con el injerto: relevancia de los eventos cardiovasculares y tumores *de novo*

El cambio en el perfil de los pacientes candidatos a trasplante ha contribuido al cambio en las causas de mortalidad a largo plazo. Las complicaciones relacionadas con el injerto, como el rechazo, la recurrencia de la enfermedad o la aparición de patologías *de novo* del injerto, así como las complicaciones quirúrgicas, han disminuido. En contraste, causas como los ECV y el desarrollo de neoplasias están emergiendo como factores cada vez más significativos en la mortalidad de estos pacientes^{116,117}.

1.7.1 Impacto de los eventos cardiovasculares en el trasplante hepático

Los ECV están adquiriendo una relevancia creciente como causa de morbilidad y mortalidad tras el TH. Se estima que su incidencia oscila entre el 10% y el 25% a los 5 y 10 años postrasplante^{111,112}, respectivamente, y se han posicionado como la principal causa de muerte tardía no relacionada con el injerto. Son responsables de aproximadamente el 20% de los fallecimientos en pacientes que sobreviven más de 3 años tras el trasplante^{118,119}.

Una revisión sistemática publicada en 2012, que incluyó 12 estudios observacionales y analizó la evolución de la enfermedad cardiovascular en casi 5000 pacientes, estimó un riesgo del 13,6% de desarrollar ECV a los 10 años¹¹⁰. Al comparar el grupo de pacientes trasplantados con la población general, se observó que tenían un 64% mayor riesgo de presentar un ECV¹²⁰.

En la **Tabla 3** se resumen algunos de los estudios publicados que han analizado el efecto de los ECV en la mortalidad post-TH, así como los factores de riesgo asociados.

Tabla 3. Datos publicados sobre mortalidad general y mortalidad secundaria a evento cardiovascular post-trasplante.

	País/año	n/tipo estudio	Mediana seguimiento	Mortalidad general	Mortalidad ECV	Factores asociados a ECV
Rabkin M et al.¹²¹	USA/2001	459/ Unicéntrico	8,6 años	24,6%	10% fin seg	No estudiado
Vogt DP et al.¹²²	USA/2002	433/ Unicéntrico	5,6 años	24% (5 años) 35% (10 años)	20%	No estudiado
Borg M et al.¹²³	Holanda/2008	311/ Unicéntrico	6 años	17%	21%	Insuficiencia renal, edad
Albeldawi M et al.¹¹¹	USA, 2012	775/ Unicéntrico	3 años	No estudiado	10%	Edad, hombre, diabetes, hipertensión, MMF
Watt D et al.¹²¹	USA/2012	798/ Multicéntrico	12,6 años	40,9%	11% fin seg	Edad, etiología, alcohol y EHM
De Luca L et al.¹²⁵	UK/2014	928/ Multicéntrico	8 años	22,6%	21,4%	Insuficiencia renal, diabetes, hipertensión, antecedentes de evento previo
Van Wagner L et al.¹²⁶	USA/2014	54697/ Multicéntrico	6 años	No estudiado	42% en primer mes post TH	Edad, MELD, hospitalización, uso de ventilador
Di Maira T et al.¹²⁷	España/2015	250/ Unicéntrico	5,6 años	15% (1 año) 22% (3 años) 26% (5 años)	8%	Framingham score, insuficiencia renal
Nicolau-Raducu et al.¹²⁸	USA/2015	389/ Unicéntrico	3,4 años	27%	21%	No estudiado
Ali A et al.¹²⁹	USA/2023	261/unicéntrico	6.8 años	28%	12%	Edad, Framingham score, dislipemia, afectación cardiaca previa

En la literatura publicada, los ECV suelen definirse de acuerdo con los criterios de la American Heart Association, e incluyen la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular (ACV), los fenómenos tromboembólicos y las arritmias¹³⁰. Tradicionalmente, las enfermedades CV se han clasificado en eventos mayores (isquemia cardíaca, ACV, arritmias malignas y shock cardiogénico) y menores (arritmias y fenómenos tromboembólicos). Entre las arritmias, la fibrilación auricular (FA) y el flutter son las más prevalentes tanto en la población general como en pacientes con cirrosis^{131,132}.

Los ECV tempranos se definen como aquellos que ocurren antes de los 6 meses o 1 año tras el TH, aunque algunos estudios colocan el límite en el primer mes¹³². Su impacto en la mortalidad temprana no se comprende completamente, ya que esta suele ser multifactorial. Las respuestas cardiovasculares y hemodinámicas que ocurren en la etapa terminal de la enfermedad hepática no están frecuentemente relacionadas con los factores de riesgo coronarios tradicionales, aunque podrían contribuir al aumento de la incidencia de ECV en el post-trasplante¹³³.

Aunque el TH ha demostrado revertir muchas de estas alteraciones, el estrés peri-operatorio inmediato puede precipitar una disfunción miocárdica que ocasione insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico, lo que finalmente puede conducir a la muerte del paciente^{134,135}. En algunos estudios, las causas directas de mortalidad relacionadas con eventos cardíacos, como arritmias malignas en el contexto de shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca e infarto agudo de miocardio fueron la principal causa de muerte en los primeros 6 meses post-trasplante^{126,136}.

Wagner et al. publicó diversos estudios en los que reportan una mortalidad de hasta el 40% debido a ECV en el primer mes post-trasplante, siendo la insuficiencia cardíaca (shock cardiogénico) la principal causa de muerte, seguida de la isquemia cardíaca. Factores

como la edad avanzada, el estado de hospitalización, la necesidad de ventilación mecánica, el IMC y el tiempo de isquemia fría se identificaron como variables predictivas de mortalidad por ECV^{137,138,139}.

Por otro lado, los ECV más frecuentes ocurren a largo plazo (más de 6 meses a 1 año post-trasplante) e incluyen el síndrome coronario agudo (SCA), las arritmias (principalmente FA) y los ACV isquémicos¹⁴⁰.

La FA aumenta el riesgo de desarrollar hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio o accidente isquémico transitorio (AIT). Los pacientes con FA antes del trasplante presentan un mayor riesgo de arritmias malignas tanto durante la cirugía como en el postoperatorio inmediato, lo que puede incrementar el riesgo de muerte temprana en esta población^{132,140}. Además, una condición comúnmente observada en aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis avanzada es la miocardiopatía del cirrótico, caracterizada por una alteración de la respuesta cronotrópica e inotrópica al estrés, junto con una relajación diastólica anómala, en ausencia de otras patologías que lo expliquen¹⁴¹. Aunque este trastorno ha sido poco estudiado en el contexto del pre-trasplante, puede influir negativamente en la supervivencia a corto y largo plazo¹⁴².

En uno de los estudios de Wagner et al., que evaluó los factores de riesgo asociados a ECV, se encontró que los pacientes con mayor riesgo eran de mayor edad, tenían cirrosis por EHM o por alcohol, antecedentes de ECV previos y disfunción renal pre-trasplante. Los pacientes que experimentaron ECV graves durante el seguimiento mostraron una menor supervivencia al año del trasplante (79% frente a 88%, $p < 0,001$)¹³⁹. Un estudio adicional identificó que los pacientes con EHM tenían un mayor riesgo de ECV en comparación con otras etiologías de cirrosis (26% frente a 8%, OR 4,1; IC 1,9-8,9), con una mortalidad del 50% en los casos de ECV, especialmente en el

postoperatorio inmediato, aunque no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global¹³⁴. Otros estudios han demostrado que los pacientes con SM tienen un mayor riesgo de sufrir ECV post-trasplante (15% frente a 5%, $p < 0,007$), aunque no se observaron diferencias en la supervivencia^{111, 143}.

El aumento en la prevalencia del SM, los FRCV tradicionales y la mayor indicación de TH debido a la EHM probablemente conduzcan a una mayor morbilidad por ECV en el post-trasplante. Estos hallazgos subrayan la creciente importancia de una adecuada evaluación cardiovascular en la fase pre-trasplante.

1.7.2. Impacto de los tumores en el trasplante hepático. Papel del síndrome metabólico

La incidencia de neoplasias *de novo* en pacientes receptores de TH es significativamente mayor que en la población general. Depende de varios factores como las características de los pacientes, la duración del seguimiento y el uso de terapias inmunosupresoras^{144,145}. Las tasas de incidencia varían, con un riesgo acumulado estimado del 10%, 20% y 40% a los 5, 10 y 20 años, respectivamente^{146,147}. La mortalidad por neoplasias *de novo*, que alcanza aproximadamente un 10% a los 5 años, es la segunda causa de muerte no relacionada con el injerto, después de los eventos cardiovasculares, habiendo experimentado un gran incremento en las últimas décadas^{148,149}.

Las neoplasias más comunes en estos pacientes son el cáncer de piel no melanoma, principalmente el carcinoma de células escamosas, seguidos por tumores en el área otorrinolaringológica, pulmón y tracto gastrointestinal¹⁵⁰. Un metaanálisis reveló que los pacientes trasplantados hepáticos tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar cáncer de cabeza y cuello en comparación con la población general (RR 3.8: IC 95 % (2,7-4,9))¹⁵¹. Para el cáncer de pulmón, estudios en EE.UU. mostraron un riesgo casi el doble^{152,153}. Los factores

de riesgo principales para estos tumores son el consumo de tabaco, alcohol y la edad avanzada¹⁵⁴.

En un estudio basado en datos de UNOS/OPTN, la incidencia global de neoplasias en receptores de TH fue del 4,46%, siendo los tumores gastrointestinales los más frecuentes¹⁵⁵. Además, los pacientes con TH tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias linfoproliferativas^{152,153}. Un estudio reciente con una cohorte de 13.922 trasplantados en España registró un 19% de incidencia de tumores, siendo el cáncer de piel no melanoma y el de pulmón los más prevalentes. Los factores de riesgo incluyeron la edad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el sexo masculino, mientras que, en el ámbito de la inmunosupresión, la exposición acumulada a tacrolimus fue la única variable relacionada con el desarrollo de tumores¹⁵⁶.

Los receptores de TH requieren inmunosupresión de por vida, lo que disminuye las defensas inmunológicas y deteriora la inmunovigilancia, favoreciendo el crecimiento de células neoplásicas¹⁵⁷. La inflamación crónica y los cambios epigenéticos también desempeñan un papel en la proliferación tumoral. Las células inflamatorias liberan especies reactivas de oxígeno que provocan mutaciones y promueven la transformación maligna de las células. Por otro lado, el estado proinflamatorio estimula la liberación de citoquinas que activan cascadas intracelulares (proteínas como la AMPK, AMPH/EKR y PI3, mayor concentración de TNF alfa) estimulando y activando la angiogénesis, situación que favorece la proliferación celular y promoviendo el desarrollo de neoplasias^{158, 159,160}.

Por tanto, la combinación de inmunosupresión crónica y la presencia de SM antes y después del trasplante puede aumentar el riesgo de neoplasias en estos pacientes, afectando negativamente a su morbimortalidad a largo plazo.

1.8. Papel de los biomarcadores de daño endotelial en el desarrollo de eventos cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en el mundo occidental¹⁶¹. Entre ellas, la aterosclerosis es el factor más relevante que contribuye a esta alta morbimortalidad. Esta patología se caracteriza por el engrosamiento de las paredes arteriales debido a la formación de placas ateroscleróticas¹⁶¹.

1.8.1 Concepto y clasificación de la placa de ateroma

La placa de ateroma es una lesión focal propia de la arterioesclerosis que se forma en la capa íntima de las arterias y es la principal causa de los eventos isquémicos¹⁶². Su desarrollo ha sido clasificado según la clasificación de Stary, que describe diferentes tipos de lesiones¹⁶³.

En la formación de la placa de ateroma están implicadas las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que al adherirse a la pared endotelial activan el sistema monocito-macrófago y se forman las células espumosas. El exceso de acumulo de estos lípidos en la capa muscular produce estenosis de la luz vascular favoreciendo y activando la formación de trombosis (depósitos de plaquetas). Esta situación genera una placa inestable que al fisurarse puede generar una hemorragia por rotura de capilares, así como liberación del trombo formado. Finalmente, estas lesiones quedan sustituidas por calcio y fibrosis¹⁶³. En la **Figura 12** se representa la placa de ateroma.

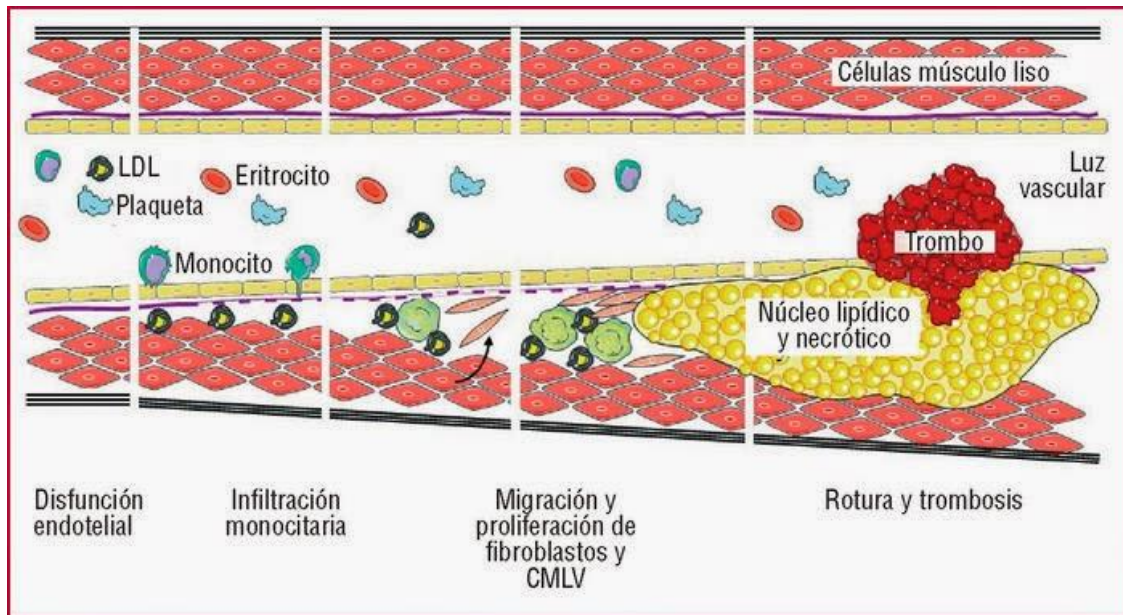


Figura 12: Estructura y fisiopatología de la placa de ateroma. Fuente de la imagen: Bertomeu A, Med Integr. 2002¹⁵⁹.

1.8.2 Papel de la inflamación en el desarrollo de arterioesclerosis

La inflamación tiene un papel crucial en la formación de la placa de ateroma¹⁶⁴. La inflamación participa en todas las etapas del proceso aterosclerótico^{165,166}. Durante este proceso, las citoquinas y otras células del sistema inmunitario desempeñan un papel clave en la respuesta inflamatoria que de forma mantenida producen vasodilatación y disfunción endotelial (base de la formación de trombosis y rotura de placa)¹⁶⁷.

Diversos estudios han correlacionado biomarcadores inflamatorios con el desarrollo de ECV^{167,168,169}. Estos biomarcadores son útiles para identificar a personas con mayor riesgo de sufrir un evento isquémico agudo o detectar la presencia de placas vulnerables o inestables, lo que permite intervenir de manera preventiva o terapéutica de forma temprana¹⁶⁹.

Para que un biomarcador sea considerado un predictor válido de enfermedad coronaria, debe cumplir ciertos requisitos: su determinación debe estar estandarizada, ser reproducible, sensible y específica, independiente de FRCV conocidos, y estar asociado con ECV

en estudios clínicos. Además, debe ser accesible y tener un coste razonable¹⁶⁴.

1.8.3 Biomarcadores de daño endotelial.

Los biomarcadores de daño endotelial estudiados en este trabajo han sido: la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (LP-PLA2), la adiponectina, la interleucina 6, el pro-BNP, el TNF α y el VCAM1; todos ellos implicados en el proceso inflamatorio de la placa de ateroma y génesis de la arterioesclerosis.

1.8.3.1 Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp-PLA2)

La fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2) es una enzima que pertenece a la familia de las lipasas. Esta enzima se encuentra principalmente unida a las partículas pequeñas y densas de colesterol LDL (cLDL), que son de vida prolongada y tienen un alto potencial aterogénico¹⁷⁰. La Lp-PLA2 se localiza en concentraciones elevadas dentro del núcleo lipídico (células espumosas) de las placas inflamatorias (**Figura 13**).

Su función es hidrolizar los fosfolípidos presentes en el LDL oxidado, generando lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres (AGL). Estos productos de la hidrólisis son responsables de atraer más monocitos a la placa¹⁷¹. Este proceso amplifica la respuesta inflamatoria y conlleva finalmente a una disfunción del endotelio vascular. Además, la inflamación resultante causa la muerte celular por rotura de membranas y activa la apoptosis en macrófagos y células musculares lisas, promoviendo así la ruptura de la placa aterosclerótica y desencadenando posibles eventos clínicos adversos^{172,173}.

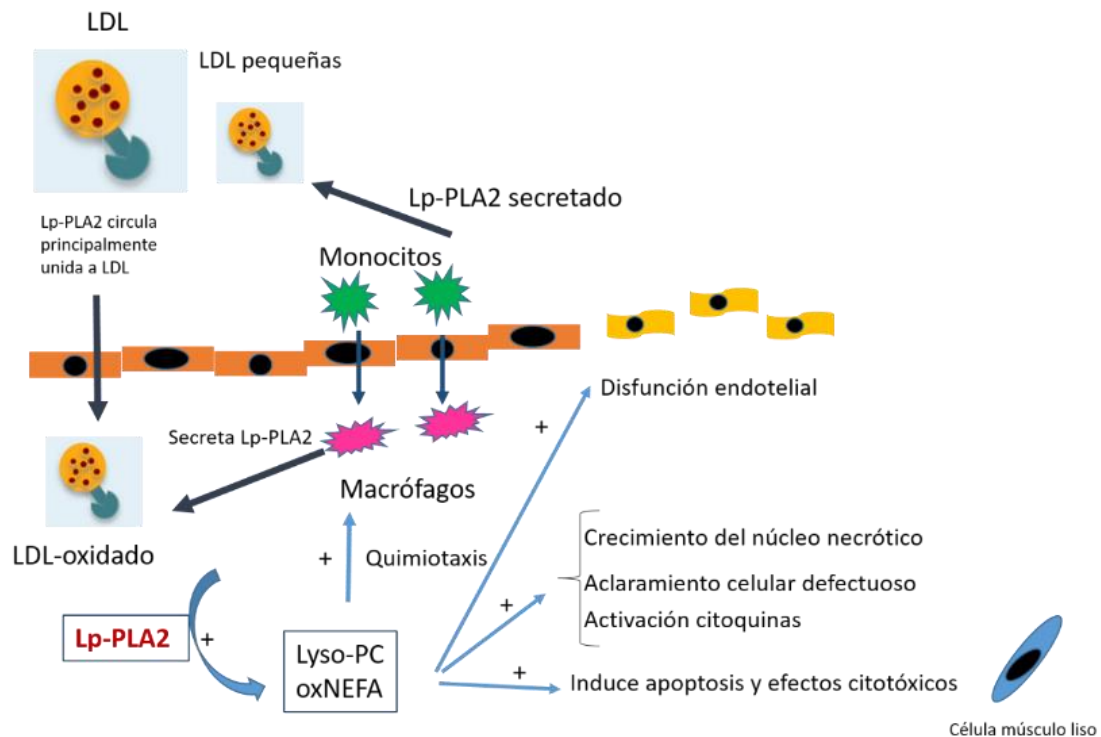


Figura 13: Papel de Lp-PLA2 en la formación de la arteriosclerosis. Fuente de la imagen: modificada por J. Herreras de Steen D, *Cardiol Ther.* 2013. doi: 10.1007/s40119-013-0022-3¹⁷¹.

Una concentración aumentada de Lp-PLA2 circulante es un marcador subrogado de inflamación; en estudios epidemiológicos se ha relacionado con el aumento del riesgo de ECV, especialmente por su relación con la rotura de la placa vulnerable^{173,174}. Sin embargo, Lp-PLA2 aún no es un marcador completamente validado para su uso como factor predictor de ECV en la práctica clínica diaria.

1.8.3.2 Adiponectina

La adiponectina es una hormona producida por el tejido adiposo que desempeña un papel clave en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos. Esta molécula regula el balance energético del organismo; promueve la oxidación de los ácidos grasos, disminuye los niveles de triglicéridos en la sangre y mejora el metabolismo de la

glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina¹⁷⁵. Los niveles de adiponectina están disminuidos en personas con obesidad, DM y enfermedad coronaria^{176,177}. Concentraciones bajas de adiponectina se asocian con un perfil de mayor riesgo cardiovascular^{178,179}.

Así, niveles bajos de adiponectina en sangre reflejarían una situación de insulinoresistencia con incremento de citoquinas que promueven un estado inflamatorio mantenido, disfunción del endotelio vascular, rotura de placa vulnerable y aumento del riesgo de eventos vasculares^{179,180} **(Figura 14)**.

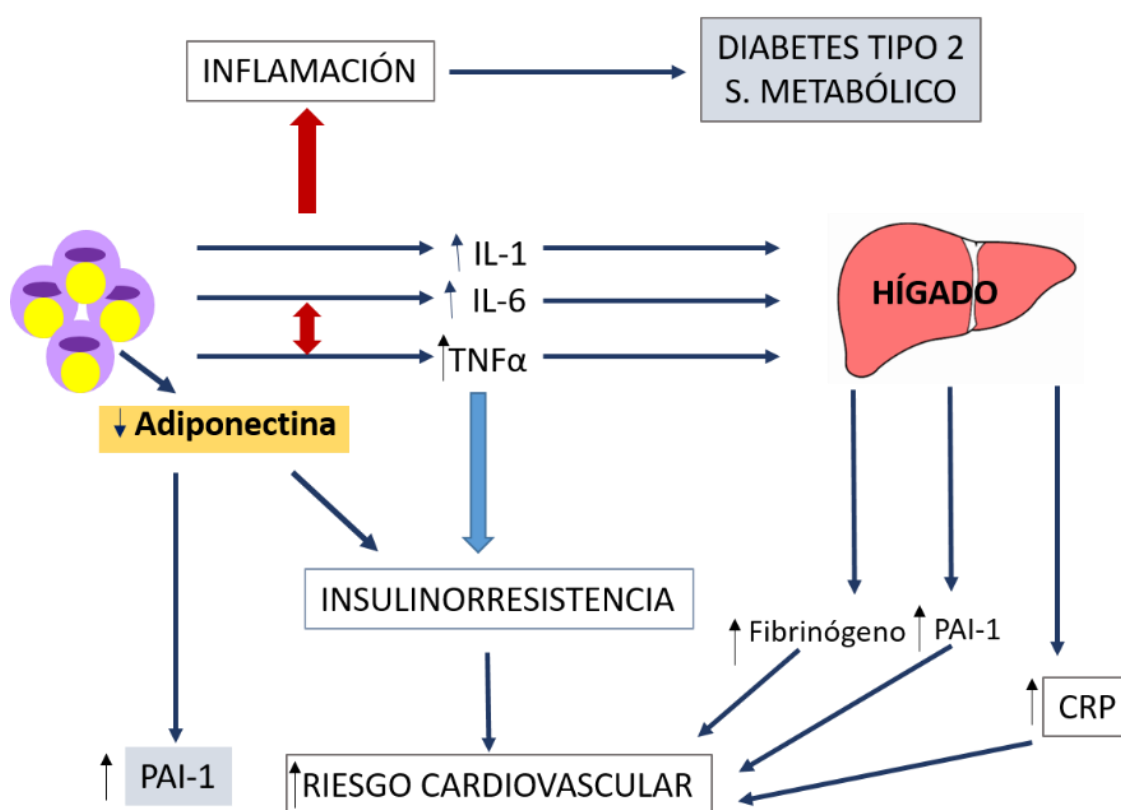


Figura 14: Papel de la adiponectina en desarrollo de inflamación crónica y resistencia a la insulina. Fuente de la imagen: modificada por J. Herreras, de Wang ZV, J Mol Cell Biol. 2016. doi: 10.1093/jmcb/mjw011¹⁸³.

1.8.3.3 Pro-BNP

En condiciones normales los miocitos cardiacos producen de forma continua una proteína denominada pro-BNP. Esta prohormona es procesada por una proteasa generando una hormona activa (BNP) y un fragmento inactivo (NT-pro-BNP) ¹⁸¹.

Las principales funciones del BNP incluyen inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que aumenta el flujo sanguíneo renal y eleva la tasa de filtración glomerular, resultando en un incremento de la diuresis y natriuresis. Además, el BNP incrementa la permeabilidad vascular, facilitando el paso de plasma al espacio intersticial contribuyendo a la regulación de la presión arterial. Esta vasodilatación también permite el tránsito de células inflamatorias y citocinas, lo que puede favorecer la formación de placas ateroscleróticas¹⁸².

El BNP es una herramienta diagnóstica ampliamente utilizada para evaluar la insuficiencia cardíaca congestiva, ya que sus niveles se correlacionan con la gravedad de la disfunción del ventrículo izquierdo, lo que aumenta el riesgo cardiovascular^{183,184}.

Concentraciones elevadas de pro-BNP se asocian con una mayor prevalencia de angina inestable y arritmias auriculares¹⁸². Además, niveles elevados de pro-BNP predicen la mortalidad en personas mayores de 65 años sin antecedentes cardiovasculares, así como en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad isquémica del corazón. Un valor elevado de pro-BNP está vinculado a un mayor riesgo de mortalidad y ECV en un plazo de 10 años, especialmente en el contexto de insuficiencia cardíaca¹⁸⁵.

1.8.3.4 VCAM1: Molécula de adhesión de células vasculares

La VCAM1, o molécula de adhesión de células vasculares, es una proteína expresada en el endotelio vascular inflamado. Su función es

facilitar el anclaje de linfocitos y monocitos circulantes al endotelio, lo que constituye uno de los primeros eventos en la formación de la placa de ateroma¹⁸⁶. Una vez que los linfocitos y monocitos se adhieren a la superficie del endotelio, penetran en la capa endotelial. Allí, los monocitos se diferencian en macrófagos, que luego se cargan de lípidos y se transforman en células espumosas base para la formación de la placa de ateroma (**Figura 15**)^{187,188}.

Los niveles de VCAM1 están elevados en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio en comparación con personas sanas, aunque sin diferencias estadísticamente significativas¹⁸⁷. La VCAM1 se expresa de manera abundante en las células endoteliales de arterias afectadas por aterosclerosis acelerada¹⁸⁸.

Por lo tanto, las moléculas de adhesión como la VCAM1 desempeñan un papel crucial en el inicio del proceso aterosclerótico y pueden ser un indicador de la activación endotelial, lo que las convierte en un posible predictor de ECV.

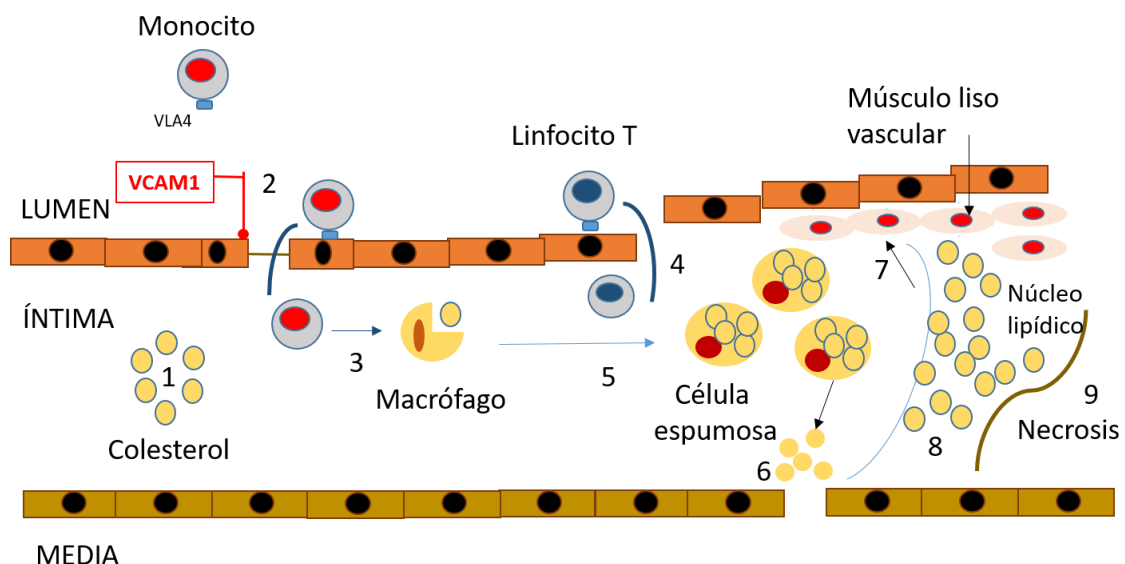


Figura 15: Papel de la VCAM 1 en la fisiopatología de la placa de ateroma. Fuente de la imagen: Modificada por J.Herreras de Martínez-González J. Rev Esp Cardiol. 2012. doi: 10.1016/s0300-8932(01)76294-x¹⁸⁶.

1.8.3.5 Interleuquina 6 (IL-6)

La IL-6 es una glucoproteína producida por linfocitos T, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos, que tiene tanto funciones proinflamatorias como antiinflamatorias. Desempeña un papel clave en la activación de la inflamación aguda, actuando sobre neutrófilos y linfocitos B, y también en la inflamación crónica, donde interactúa con el sistema de monocitos-macrófagos y los linfocitos T¹⁸⁹. Estos últimos están involucrados en la disfunción endotelial, la formación de placas de ateroma y la patogénesis de la arterioesclerosis¹⁸⁹ (**Figura 16**).

La arterioesclerosis es un proceso inflamatorio crónico sostenido por la acción de varias citocinas y quimiocinas. El LDL oxidado, retenido en la capa íntima de los vasos sanguíneos, puede aumentar la expresión de citocinas como la IL-6, promoviendo así la inflamación^{190, 191}. Estudios experimentales han demostrado que concentraciones elevadas de IL-6 exógena en modelos de arterioesclerosis con deficiencia de apolipoproteínas pueden acelerar la formación de lesiones arterioescleróticas. Esto sugiere que la IL-6 juega un papel crucial en la progresión de la placa de ateroma¹⁹².

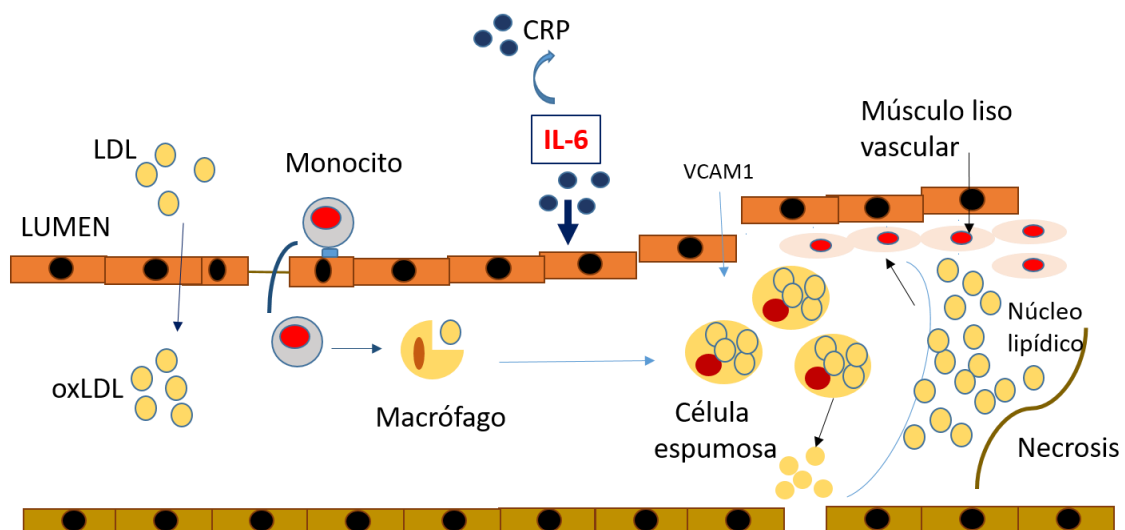


Figura 16: Papel fisiopatológico de la interleucina 6 en la placa de ateroma. Fuente de la imagen: modificada por J. Herreras de Gabay C, Arthritis Res Térmica. 2006¹⁸⁶.

1.8.3.6 TNF-alfa (Factor de necrosis tumoral)

El TNF-alfa es una citocina con múltiples funciones celulares relacionado con diversas enfermedades crónicas de carácter inflamatorio, incluidas las enfermedades CV y autoinmunes. Esta molécula regula varios procesos biológicos, como la activación de leucocitos, la liberación de citocinas y quimiocinas, y la producción de especies reactivas de oxígeno¹⁹³. El TNF-alfa desempeña un papel importante en la alteración de la circulación macrovascular y microvascular. El aumento local de TNF-alfa promueve la disfunción endotelial mediante la inducción de especies reactivas de oxígeno, lo que provoca vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular¹⁹⁴. Este escenario facilita el reclutamiento de células inflamatorias, inmunoglobulinas y componentes del sistema del complemento, activa a los linfocitos y perpetúa la inflamación en las placas de ateroma¹⁹⁵ (**Figura 17**). Además, concentraciones elevadas de TNF-alfa en el plasma podrían predecir daño vascular y el desarrollo temprano de aterosclerosis en personas sanas¹⁹⁶.

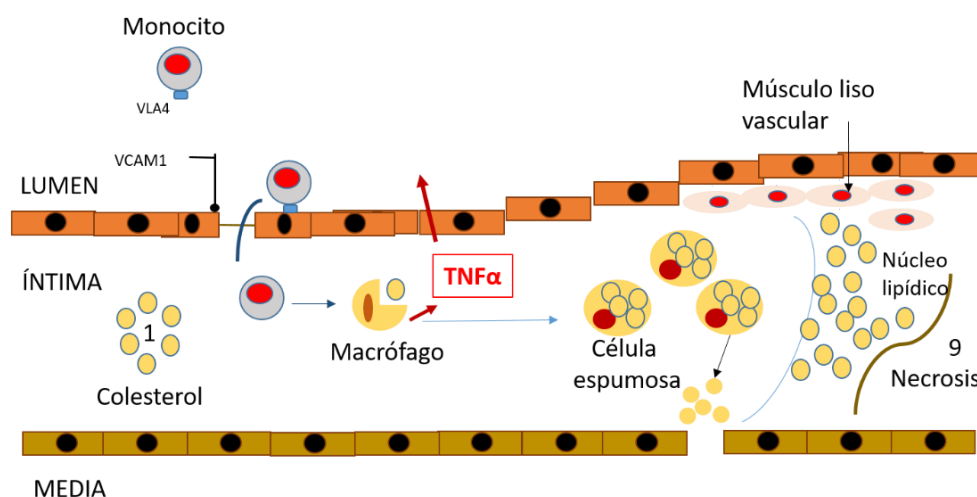


Figura 17: Papel del TNF-alfa en la fisiopatología de la placa de ateroma. Fuente de la imagen: modificada por J. Herreras de Frago JM, Gac Med Mex. 2013¹⁹³.

En la **Tabla 4** se resumen los biomarcadores estudiados en este trabajo.

Tabla 4: Principales mecanismos de acción e implicación en la práctica clínica de los biomarcadores estudiados.

Marcador	Mecanismo acción	Implicación clínica	Ámbito cirrosis	Ámbito trasplante
Lp-PLA2	Hidroliza fosfolípidos del LDL oxidado a lisofosfatidilcolina y AGL → atraer monocitos la placa de ateroma → cascada inflamatoria → disfunción endotelial → rotura de placa de ateroma.	-Riesgo de eventos trombóticos agudos. -Implicación en pronóstico y mortalidad por evento coronario agudo.	No estudiada.	No estudiada.
Adiponectina	Niveles bajos: insulino-resistencia → cascada inflamatoria → disfunción endotelial → formación de placa Concentraciones bajas relacionadas con un perfil de alto riesgo cardiovascular.	Datos contradictorios como molécula predictiva de riesgo cardiovascular y evento coronario.	-Mayor concentración que población general -Mayor concentración a peor función hepática.	No estudiada.
Pro-BNP	Inhibir el sistema renina angiotensina aldosterona → aumenta la tasa de filtrado glomerular, incrementa la permeabilidad vascular → paso de células inflamatorias → formación de placa ateroma.	-Relacionado con insuficiencia cardíaca. -Predictivo de mortalidad. -Asocia mayor prevalencia de angina inestable y arritmias.	-Concentraciones más elevadas si peor función hepática. Relacionado con disfunción diastólica y descompensación hepática.	Mayores concentraciones en TH. No datos claros con RCV.

Tabla 4: Principales mecanismos de acción e implicación práctica clínica de los biomarcadores estudiados.

Marcador	Mecanismo acción	Implicación clínica	Ámbito cirrosis	Ámbito trasplante
VCAM1	Anclan los monocitos y los linfocitos a la superficie de la célula endotelial → transformación en células espumosas. Cambios en las uniones del endotelio → mayor oxidación de las LDL intravasculares y favorece la agregación plaquetaria y formación de la placa.	Valores elevados en pacientes con infarto agudo de miocardio.	No estudiada.	Asociadas a mayor riesgo de presentar placa de ateroma en post trasplante. Sin significación estadística.
IL-6	Actividad proinflamatoria. El LDL oxidado del vaso → aumenta citocinas (IL-6) → facilita paso de células inflamatorias al senoide → formación de placa de ateroma	Predicción de ictus y enfermedad coronaria.	Incrementada concentración en general.	No estudiada.
TNF-alfa	Regula activación de leucocitos, liberación de citoquinas y producción de especies reactivas de oxígeno → disfunción endotelial → Alteración de microcirculación → entrada de células inflamatorias a pared vascular → formación de placa.	Relacionada con SCA y predicción de mortalidad de enfermedad coronaria.	Incrementada de forma general.	No estudiada.

1.8.4 Biomarcadores en el ámbito de la cirrosis y del trasplante hepático

Como se ha comentado previamente, los biomarcadores han sido ampliamente estudiados en la población general. Sin embargo, hay pocos datos, y estos son imprecisos en los pacientes con cirrosis y en el ámbito del trasplante hepático.

Los pacientes con cirrosis suelen presentar un aumento del gasto energético en reposo, una pérdida de masa muscular y un mayor porcentaje de energía derivada de las grasas^{197,198}. Además, estos pacientes presentan un estado inflamatorio crónico (circulación hiperdinámica y vasodilatación general), con niveles elevados de citocinas como IL-6, IL-1 y TNF- α ¹⁹⁹. Sin embargo, no existen datos disponibles sobre los niveles de Lp-PLA2 en esta población, y los estudios sobre adiponectina y su relación con los trastornos metabólicos en cirrosis son muy escasos²⁰⁰. En pacientes con cirrosis avanzada y ascitis, existe un aumento de los niveles plasmáticos de pro-BNP, correlacionados con un empeoramiento del grado de disfunción hepática^{201,202}.

Algunos estudios, como el de Signe Wiese y colaboradores, han investigado marcadores cardíacos y proinflamatorios (pro-BNP, pro-ANP, hs-TnT, LBP, IL-6, IL-8, IP-10, VEGF, CRP) en pacientes con cirrosis y su relación con la gravedad de la enfermedad hepática, cambios cardíacos y supervivencia a largo plazo. Los resultados indicaron que todos los marcadores de disfunción cardíaca e inflamatorios se asociaron con una peor evolución de la enfermedad, mayor hipertensión portal y, en particular, las concentraciones de troponina T y pro-BNP se relacionaron con una peor supervivencia²⁰³.

Las troponinas T e I han sido ampliamente estudiadas en el contexto de la cirrosis hepática. Las concentraciones de troponinas son significativamente mayores en pacientes con cirrosis, especialmente en

aquellos con cirrosis alcohólica, en comparación con la población general. Estas concentraciones elevadas se han asociado con daño ventricular subclínico, lo que aumenta el riesgo de eventos coronarios^{204,205}.

En el ámbito del trasplante, Linhares y colaboradores estudiaron marcadores como ICAM1, VCAM1 y mieloperoxidasas en pacientes trasplantados, midiendo sus concentraciones a los 12 y 48 meses del trasplante, junto con fracciones de colesterol y tomografías coronarias. Los resultados mostraron un aumento significativo en los niveles de estos tres biomarcadores de riesgo de aterosclerosis a los dos años postrasplante ($p < 0.001$). A los 48 meses, un 25% de los pacientes presentó placas de ateroma en las arterias coronarias, aunque no se encontraron diferencias en los niveles de biomarcadores que pudieran predecir la formación de estas placas²⁰⁶.

Otro estudio evaluó los niveles de pro-BNP y la función cardíaca en pacientes sometidos a TH. Se observó que los niveles de pro-BNP después del trasplante eran significativamente más altos que antes, alcanzando un pico máximo entre la primera y segunda semana posterior al trasplante. Además, los parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica empeoraron en los primeros tres meses tras el trasplante. Estos hallazgos sugieren que el pro-BNP podría ser útil como predictor de ECV en pacientes trasplantados hepáticos²⁰⁷.

En resumen, aunque la investigación sobre biomarcadores en el contexto del TH y cirrosis aún es limitada, su potencial papel para estratificar el riesgo cardiovascular en el post-trasplante es prometedor. Dada la creciente morbilidad cardiovascular en estos pacientes, contar con herramientas séricas que permitan evaluar el riesgo podría ser de gran utilidad tanto en la decisión de realizar un trasplante como en la monitorización posterior.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

El incremento de la obesidad y la diabetes en los países occidentales podría estar modificando el perfil de los pacientes que requieren trasplante hepático en nuestra área. La hipótesis de esta investigación es que ha aumentado el número de pacientes mayores, con más comorbilidades, y con una mayor prevalencia de enfermedad hepática de origen metabólico en las listas de espera de trasplante hepático. Este cambio se asocia con una mayor incidencia de síndrome metabólico antes y después del trasplante, y posiblemente una evolución postquirúrgica más complicada, un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, desarrollo de nuevos tumores, y en definitiva una mayor morbilidad y mortalidad post-TH.

El uso de biomarcadores plasmáticos de daño endotelial antes del trasplante (como LpPLA2, adiponectina, VCAM1, IL-6, TNF-alfa y pro-BNP), combinado con los factores de riesgo individuales, podría ser útil para estratificar el riesgo cardiovascular post-trasplante y mejorar el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

En esta tesis, abordamos tres objetivos principales, junto con sus objetivos específicos, que se describen a continuación.

2.2 OBJETIVOS

1-Este estudio propone describir las diferencias en los pacientes que requieren trasplante hepático en dos periodos de tiempo (2010-2013 frente 2014-2017), analizando:

- (a) Comparación entre ambas cohortes de las características basales y perfil metabólico: antes y al año del trasplante
- (b) Comparación entre ambas cohortes de la morbilidad y supervivencia: Analizar la morbilidad post-trasplante, la tasa de supervivencia y las causas de muerte, con especial énfasis en los problemas cardiovasculares y el desarrollo de tumores *de novo*.

2-Estudiar la prevalencia del síndrome metabólico antes y después del trasplante y su impacto en el seguimiento post-trasplante en relación con eventos cardiovasculares, tumores *de novo* y supervivencia. Para ello planteamos:

- (a) Determinar la prevalencia del síndrome metabólico y los factores de riesgo cardiovascular antes y después del trasplante a lo largo de los años.
- (b) Investigar si el síndrome metabólico pre-trasplante afecta negativamente en el desarrollo de eventos cardiovasculares, tumores *de novo* y la supervivencia global.
- (c) Identificar variables y factores de riesgo que influyen en una menor supervivencia y en el desarrollo de eventos cardiovasculares y tumores después del trasplante.
- (d) Comparar tres grupos de pacientes según la presencia del síndrome metabólico: aquellos con SM pre-trasplante, con SM *de novo* post-trasplante y sin SM post-trasplante, en relación con supervivencia y desarrollo de complicaciones.

3-Analizar si la concentración de biomarcadores endoteliales basales (Lp-PLA2, adiponectina, IL-6, el pro-BNP, TNF α y VCAM1), junto con factores clínicos de RCV basal tienen una capacidad predictiva para identificar a pacientes con alto riesgo cardiovascular definido como: (I) desarrollo de eventos cardiovasculares en el post-trasplante (II) Framingham score al año >10% y (III) presencia de síndrome metabólico post-TH. Para ello planteamos:

- (a) Evaluar los niveles basales de Lp-PLA2, adiponectina, IL-6, pro-BNP, TNF α y VCAM1
- (b) Comparar las concentraciones de biomarcadores basales entre pacientes definidos de alto y bajo riesgo cardiovascular al año del trasplante hepático.
- (c) Establecer la relación entre los biomarcadores y el perfil de los pacientes antes del trasplante, incluyendo su función hepática.
- (d) Diseñar un modelo predictivo de riesgo cardiovascular que combine variables clínicas con los biomarcadores analizados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo aborda el estudio clínico, analítico y biológico de pacientes trasplantados hepáticos entre el año 2010 y 2017.

Se trata de un estudio de carácter retrospectivo, descriptivo, y observacional realizado en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia (**Figura 18**).

Para la primera y segunda parte del trabajo que abarca los objetivos 1 y 2, se han incluido todos los pacientes trasplantados hepáticos entre 2010 y 2017 según los criterios de inclusión definidos.

La tercera parte de esta tesis incluye el estudio de biomarcadores basales de daño endotelial en candidatos considerados de bajo riesgo cardiovascular (TH entre 2014-2017), como posibles predictores del riesgo cardiovascular post-trasplante.

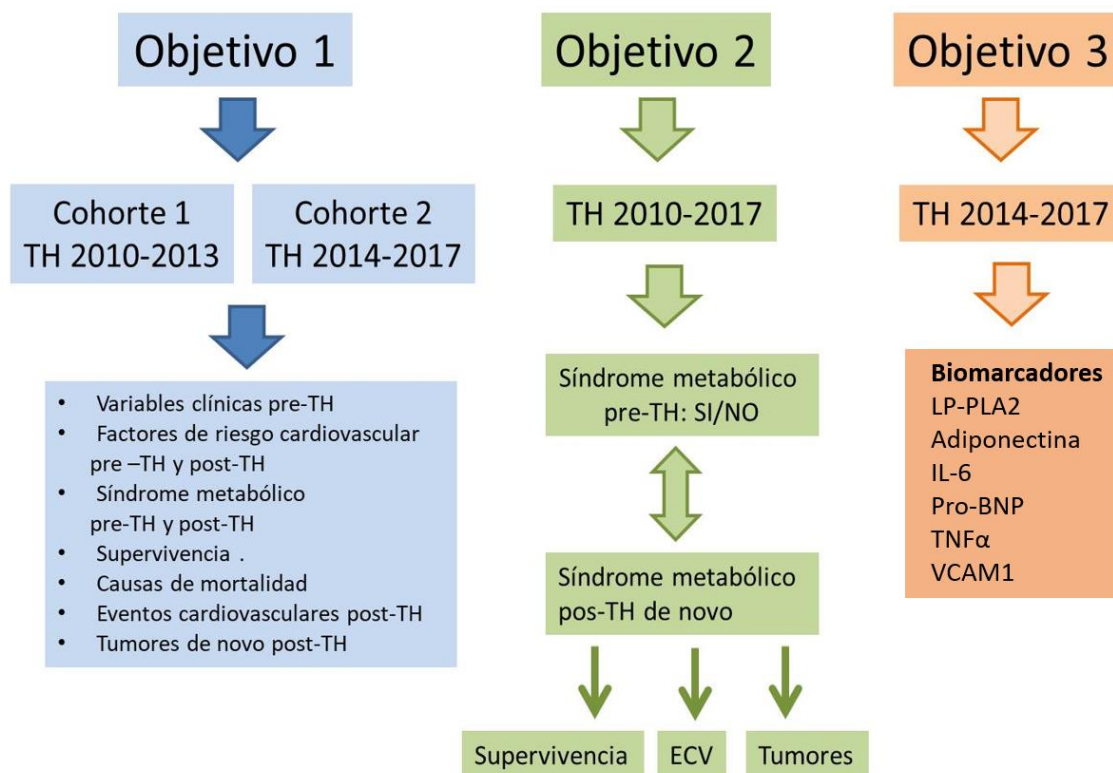


Figura 18: Planteamiento de los tres objetivos estudiados. Para el objetivo 3 se han utilizado el plasma disponible de pacientes TH entre 2014 y 2017.

3.1 Pacientes del estudio

Objetivo 1

Se han seleccionado 676 pacientes trasplantados hepáticos entre 2010 y 2017 a partir de la base de datos de pacientes trasplantados de la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Se han revisado las historias clínicas de estos pacientes y se ha hecho un seguimiento prospectivo hasta enero de 2020, el fallecimiento, la pérdida de seguimiento, o la última visita en consultas externas.

Los criterios de inclusión son: pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología (incluyendo, infectados por VIH y trasplante hepato-renal), hepatitis fulminantes y mayores de 18 años. De los pacientes re-trasplantados, se recogieron los datos a partir del segundo trasplante.

Se han excluido pacientes menores de 18 años y pacientes re-trasplantados de forma tardía (a partir del primer año).

Se han separado 2 cohortes temporales: 2010-2013 y 2014-2017 para el análisis de los datos.

Objetivo 2

Se han incluido el mismo número de pacientes que en el objetivo 1, obteniéndose la información de la misma base de datos. Se han incluido los pacientes trasplantados entre 2010-2017. Los criterios de inclusión y exclusión han sido los mismos que en el objetivo 1.

Objetivo 3

Se han incluido 125 pacientes con trasplante hepático entre 2014 y 2017 que disponían de plasma congelado del día cero del trasplante. Los pacientes seleccionados fueron pacientes con un perfil de bajo riesgo cardiovascular:

- Presencia de menos de 2 factores de riesgo cardiovascular

- No cumplir criterios de síndrome metabólico
- Presentar un índice de Framingham bajo ($< 10 \%$)

Se excluyeron los pacientes fallecidos antes de los 3 meses post-trasplante.

Se definió al paciente con alto riesgo CV al año post-trasplante como aquel que tenía un síndrome metabólico o un índice de Framingham $> 10 \%$ o que hubiera desarrollado un evento cardiovascular en este periodo.

3.2 Variables recogidas

Las variables recopiladas en el pre y post trasplante se muestran a continuación.

3.2.1 Variables clínico-analíticas pre-TH

- *Demográficas*: edad y sexo.
- *Antropométricas*: IMC. En los pacientes con ascitis se ha restado el volumen de las paracentesis de los últimos 3 meses para obtener el peso seco y poder calcular el IMC.
- *Estado pre-pretrasplante*: puntuación Child-Pugh y MELD.
- *Indicación del TH* (VHC, VHB, alcohol, EHM, etiologías mixtas (VHC y alcohol y EHM y alcohol, enfermedades autoinmunes y otros).
- *Presencia de hepatocarcinoma*.
- *Características del donante*: edad, sexo, IMC, esteatosis del injerto, causa de muerte cerebral, antecedentes de HTA, DM, dislipidemia.
- *Factores de riesgo cardiovascular*: tabaquismo, antecedentes de patología cardiovascular, obesidad, DM, HTA, DL, SM, insuficiencia renal crónica (IRC) definida como filtrado glomerular estimado inferior a 60ml/min durante al menos 3 meses²⁰⁸.

- *Análisis de laboratorio:* recogidas como media de las tres últimas analíticas pre-trasplante: creatinina, aclaramiento de la creatinina, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, glucosa.
- *Trasplante combinado* (hepatorenal)
- *Cálculo del Índice de Framingham* (Framingham Risk Score) pre-trasplante²⁰⁹.
- *Presencia de Síndrome metabólico:* Para su definición, utilizamos los criterios APT III, 2004⁵⁹. Dado que en la mayoría de los pacientes no se pudo obtener el perímetro abdominal, adoptamos el equivalente a éste, la presencia de un IMC superior o igual a 30 Kg/ m².

3.2.2 Variables clínico-analíticas post-TH

- *Factores de riesgo cardiovascular al año post-trasplante:* HTA, DM; DL, obesidad, IRC y SM.
- *Analítica al año:* filtrado glomerular, aclaramiento de la creatinina, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, glucosa.
- *Desarrollo de evento cardiovascular:* isquemia cardiaca (angina o infarto agudo de miocardio), accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico/hemorragico, enfermedad arterial periférica, arritmia cardiaca (fibrilación auricular/flutter auricular fuera del post operatorio inmediato), shock cardiogénico, muerte súbita y fenómenos tromboembólicos (tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda)
- *Evento cardiovascular precoz:* todos los eventos cardiovasculares anteriormente descritos, ocurridos en el primer año post-trasplante.
- *Tumores de novo:* área otorrinolaringológica (ORL), pulmón, gastrointestinal, ginecológico, urológico, piel, hematológicos y otros.
- *Causa de éxitus:* infecciones, eventos cardiovasculares, tumores *de novo*, recurrencia de hepatocarcinoma, relacionada con la cirugía, por fallo/enfermedad del injerto (cirrosis injerto/rechazo) y otros.

- *Éxitus precoz*: mortalidad acontecida antes de los 6 meses del trasplante hepático.
- *Supervivencia*: tiempo transcurrido desde el trasplante hepático hasta fallecimiento o último seguimiento.

3.3 Definiciones clínicas

A continuación, se definen los factores de riesgo cardiovascular según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵⁴.

3.3.1 Factores de riesgo cardiovascular

- *Obesidad*: Se considera cuando el IMC es ≥ 30 Kg/m², calculado mediante la siguiente formula: $\text{Peso (Kg)} / \text{Talla (m)}^2$
- *Diabetes Mellitus*: Se basa en la presencia de los síntomas clásicos de hiperglucemia y niveles de glucosa en la sangre anormales (glucosa en ayuna ≥ 126 mg/dl o ≥ 200 en cualquier momento del día en al menos 3 determinaciones) o la necesidad de un tratamiento con ADOs o insulina.
- *Hipertensión arterial*: Presencia de una PAS ≥ 140 y/o una PAD ≥ 90 mmHg en al menos 3 determinaciones consecutivas o la necesidad de tratamiento con antihipertensivo.
- *Dislipemia*: Niveles de colesterol y triglicéridos en ayunas ≥ 240 mg/dl y ≥ 150 mg/dl, respectivamente en al menos 3 determinaciones consecutivas o necesidad de tratamiento hipolipemiante.
- *Insuficiencia renal crónica*: se utiliza la ecuación de filtración glomerular definida por la CDK-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) validada por Levey et al que considera IR un FG < 60 ml/min durante 3 meses²⁰⁸.

3.3.2 Eventos cardiovasculares

- *Isquemia cardiaca (angina o infarto agudo de miocardio)*: desarrollo de patologia coronaria asociada a sintomas típicos o atípicos, confirmados en electrocardiograma (cambios eléctricos, onda t picuda, elevación o descenso de ST), test de estrés, enzimas cardiacas o coronariografia.
- *Accidente cerebrovascular isquémico/hemorrágico*: desarrollo de sintomatologia compatible (neurológica) de rápido desarrollo debido a una alteracion focal de funcion cerebral (hipoxia) de origen vascular (arterioesclerosis o hemorragia) superior a 24 de duración y evidenciado en pruebas complementarias establecidas.
- *Accidente isquémico transitorio*: síndrome clínico de rápido desarrollo debido a una alteracion focal de funcion cerebral de origen vascular de caracter transitorio de menos de 24 horas.
- *Enfermedad arterial periférica*: presencia de sintomatología progresiva compatible (claudicacion intermitente, dolor en reposo, cambios tróficos en extremidades) derivado de la oclusión por placas de ateroma de vasos periféricos. Diagnóstico a partir del indice tobillo brazo (<0.9).
- *Fibrilación auricular*: taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica auricular descoordinada y documentada por electrocardiograma. Ondas p no discernibles e intervalos RR irregulares.
- *Flutter auricular*: presencia en electrocardiograma de actividad eléctrica irregular auricular con patrón en dientes de sierra debido a macroreentradas auriculares.
- *Shock cardiogénico*: sintomatología grave derivada de una afección en la que el corazón de forma repentina no puede bombear suficiente sangre para satisfacer las necesidades del organismo. Suele ser secundario a infarto de miocardio o arritmias malignas.

- *Muerte súbita*: aparición repentina e inesperada de una parada cardíaca en persona que aparentemente se encuentra sana y en buen estado. Las casusas cardiovasculares, situaciones embolígenas y fenómenos de arteriosclerosis precoz se postulan como las causas más prevalentes.
- *Tromboembolismo pulmonar*: sintomatología correspondiente de la oclusión o taponamiento de parte del territorio arterial pulmonar (hipoxia) a causa de un émbolo o trombo que procede de otra situación del cuerpo. Se diagnostica mediante técnicas correspondientes (angio-TAC pulmonar).
- *Trombosis venosa profunda*: sintomatología característica (dolor, hinchazón y aumento de temperatura) en miembros inferiores o superiores secundario a presencia de coágulo de sangre en una de las venas profundas. Se diagnostica mediante técnicas correspondientes (eco doppler venoso).

3.3.3 Índices de Riesgo Cardiovascular

- *Framingham Risk Score (FRS)*: definido por D'Agostino et al. El objetivo es predecir el riesgo CV en una población adulta en un periodo máximo de 10 años. El algoritmo tiene en cuenta la edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica, tratamiento antihipertensivo, DM, y el IMC. Se estima que pacientes con un FRS mayor de 20% tienen alto riesgo de desarrollar un ECV²⁰⁹.
- *Síndrome metabólico*: definido según las guías del "Revised National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (ATP) III, 2004", por la presencia de 3 o más de los siguientes factores: intolerancia glucídica (determinación de glucosa en plasma en 2 ocasiones > 100 mg/dl), obesidad abdominal (IMC >30 kg/m²), hipertrigliceridemia (triglicéridos > 150 mg/dl), niveles bajos de colesterol HDL (< 40 mg/dl en mujeres y < de 50 mg/dl en hombre), hipertensión arterial (TA> 130/85 mmHg)⁵⁹.

Los pacientes en tratamiento con antihipertensivos, antidiabético o hipolipemiente, fueron considerados como hipertensos, diabéticos y dislipémicos.

3.4. Obtención y procesamiento de las muestras de plasma

Los biomarcadores de riesgo cardiovascular analizados en este trabajo han sido la Lp-PLA2 mediante la técnica de ELISA, y la adiponectina, pro-BNP, VCAM1, IL-6 y TNF-alfa, mediante la técnica de Luminex.

Para la determinación de estos biomarcadores se han utilizado muestras de sangre total extraídas en tubos EDTA-K3 el día del TH. La obtención de plasma a partir de sangre se llevó a cabo en el servicio de Microbiología del Hospital La Fe mediante condiciones de asepsia, utilizando el protocolo estándar de separación de plasma.

Se centrifugaron los tubos durante 15 minutos a 300g, se recogió el sobrenadante y se almacenó a - 80° hasta su uso.

Los valores de referencia en la población general según la bibliografía se muestran en la **Tabla 5** (valores superiores a éstos indican mayor riesgo cardiovascular a excepción de la adiponectina en la que valores inferiores a los de referencia orientan a riesgo aterogénico mayor).

Tabla 5: Concentraciones de biomarcadores en la población general.

Biomarcador	Concentración referencia
Lp-PLA2	< 200 ng/ml
Adiponectina	< 4,5 microgramos/ml
VACAM1	261-670 ng/ml
IL-6	< 40 pg/ml
TNF alfa	1-30 pg/l
Pro-BNP	<125 pg/ml

3.4.1 Medición de marcador mediante ELISA

EL biomarcador LpPLA2 (Fosforilasa A2 asociado a proteínas) se cuantificó mediante inmunoensayo ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) del tipo sándwich usando kits comerciales de Fine Test ELISA (Kit EH3302).

Las muestras de plasma, controles y estándares se determinaron por duplicado y el protocolo se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La cuantificación se llevó a cabo en un lector TecanSunrise® a la longitud de 450nm y sin corrección. El software utilizado para el análisis de datos fue TecanMagellan® (Versión 7.2 SP1).

Preparación de los reactivos

Se ha utilizado un tampón de lavado, se han preparado los estándares, la biotina y la streptavidina.

Para determinar los biomarcadores de los pacientes incluidos en el estudio, se realizaron pruebas de diluciones de las muestras para verificar cuál sería la más ajustada y que pudiera ser cuantificable dentro del rango de concentraciones de los estándares utilizados en cada kit. Las diluciones utilizadas en tampón de dilución de muestras se indican en la **Tabla 6 y 7**.

Tabla 6: Dilución utilizada para el ELISA de la Lp-PLA2.

Biomarcador	Dilución utilizada
Lp-PLA2	1:10

Tabla 7: Referencias de lote y dilución de los marcadores estudiados.

	Marcadores	Lote	Dilución
4-PLEX	Adiponectina, VCAM1	22809	1/1000
5-PLEX	TNF-alfa, pro- BNP, IL-6	7-000	1/100

Procedimiento del ensayo ELISA tipo sándwich FineTest (Lp-PLA2)

Los pasos se describen a continuación y se representan en las **Figuras 19, 20A y 20B**.

1. Se prepararon los reactivos explicados en la sección previa. Se lavaron las placas 2 veces con 350µL de tampón de lavado y se desechó el tampón por decantación. Se añadieron 100 µL de controles, estándares y muestras de plasma diluidas (Tabla 7) por duplicado y se incubaron a 37° C durante 90 minutos.
2. Pasado ese tiempo se desechó el contenido de la placa, y se lavó 2 veces con 350µL de tampón de lavado. Se añadió 100 µl de solución de anticuerpo marcado con biotina a todos los pocillos (estándares, muestras y controles) y se incubó a 37° C durante 60 min.
3. Se lavó la placa 3 veces con tampón de lavado, se añadió 100µL de conjugado HRP-estreptavidina (SABC) y se incubó a 37° C durante 30 minutos.
4. Se lavó la placa 5 veces con 350µL de tampón de lavado y se añadió 90µL de sustrato TMB (sustrato cromogénico para peroxidasa) en cada pocillo, se incubó a 37° C en oscuridad hasta que los estándares cogieron el color azul apropiado (10-20 minutos).

5. Finalmente se añadió 50µL de solución STOP e inmediatamente se realizó la lectura de la absorbancia en el lector TecanSunrise® a la longitud de 450nm y sin corrección.

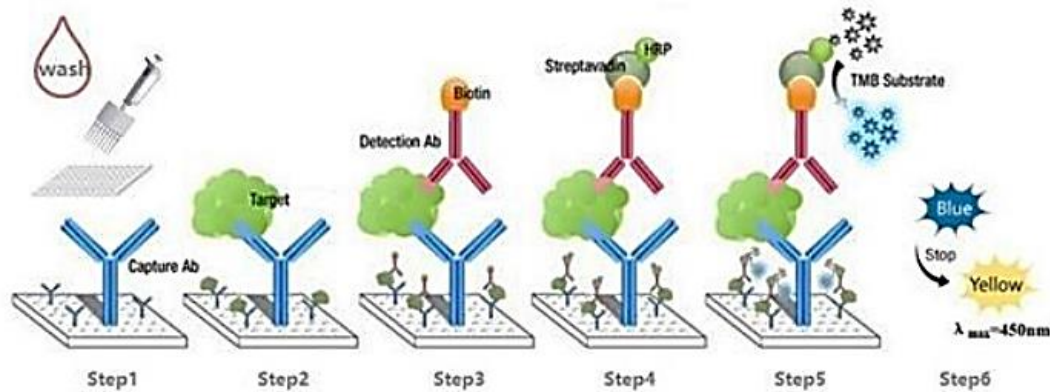


Figura 19: Método de ELISA sándwich para determinar concentración de Lp-PLA2.

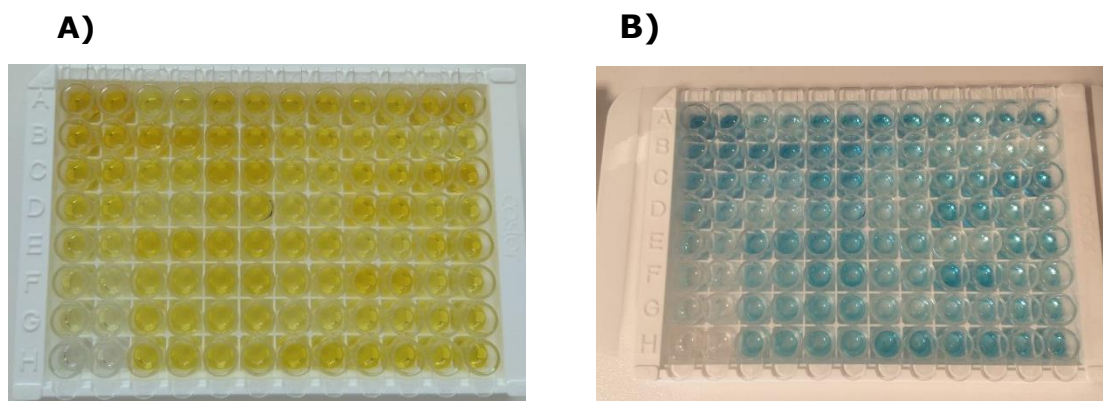


Figura 20: Muestras de pacientes analizados por ELISA. A) Muestras tras añadir biotina y streptavidina. Incubación a 37 grados. B) Muestras tras añadir sustrato TMB incubación 37 grados.

3.4.2. Medición de marcadores por Procedimiento del ensayo ProcartaPlex multiplex Immunoassay (Invitrogen)

Mediante este procedimiento se realizó el análisis de la concentración de VCAM1, TNF-alfa, adiponectina, pro-BNP e IL-6. Los pasos realizados se describen a continuación.

1. Se prepararon los reactivos de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Se preparó el tampón de lavado y el tampón universal al 1X. Posteriormente se reconstituyó los estándares y se prepararon las diluciones seriadas según las instrucciones del kit (**Figura 21**).

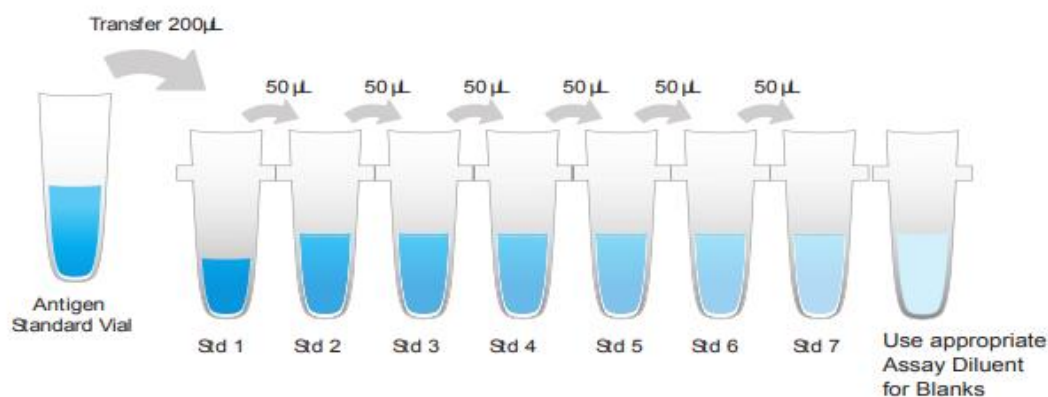


Figura 21: Proceso de dilución según kit comercial.

2. Se añadieron las microesferas magnéticas a los pocillos de la placa de 96 pocillos y se lavaron. Se insertó la placa en el lavador de placas magnético y se esperó 2 minutos para asegurar que las microesferas estaban acumuladas en el fondo de cada pocillo, seguidamente se añadió 150 µL de tampón de lavado y se descartó el sobrenadante mediante inversión de la placa. Después del lavado se retiró la placa del lavador de placas magnético.

3. Posteriormente se añadió 25 µL de tampón Universal (1X) a cada pocillo seguido de 25 µL de los estándares preparados anteriormente, así como de las muestras de plasma previamente diluidas en tampón Universal (Tabla 8). En los pocillos correspondientes al Blanco, se añadió 25 µL de tampón Universal. Todas las muestras y estándares se prepararon por duplicado.

4. Se selló y se tapó la placa y se incubó en un agitador de placas a 500rpm a temperatura ambiente (TA) durante 30 minutos.

5. Pasado ese tiempo se incubó la placa a 4°C durante la noche sin agitación.

9. Se lavó la placa 2 veces siguiendo el punto 2 y se añadió 120µl de tampón de lectura a cada pocillo. Se selló y tapó la placa, y se incubó a TA durante 5 minutos en un agitador a 500rpm.

En la siguiente figura se observa la maquina magpix utilizada y muestra de algunos trazados en el análisis **(Figura 22)**.



Figura 22: A) Máquina magpix Luminex. B) Análisis de concentración de marcadores.

3.5 Aspectos éticos

El estudio de esta tesis ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de nuestro centro, el Instituto Sanitario de Investigación La Fe (Protocolo VIN-INM-2014-01). Se ha respetado la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999. Todos los pacientes que han participado en la obtención de muestras de plasma del día 0 del trasplante han firmado el consentimiento informado por protocolo.

3.6 Análisis estadístico

La recogida de datos y todo el análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS versión 15.0.

El **análisis descriptivo** proporciona los estadísticos más relevantes para todas las variables recogidas en la investigación: media, desviación estándar, mínimo, máximo, mediana y cuartiles (para parámetros continuos) y frecuencias absolutas y relativas (para categóricos). Las variables cualitativas se han expresado como frecuencias en porcentajes y las variables cuantitativas con medianas, rangos intercuartílicos, máximos y mínimos

En el **análisis comparativo** las variables categóricas se han analizado mediante test de chi cuadrado y las variables continuas mediante t de student. En caso de que estas no se ajustaran a la normalidad, se ha utilizado el test de U de Mann Whintney, Kruskal-Wallis o el coeficiente de Sperman.

En el **análisis inferencial** del objetivo 1 para comparar supervivencia, eventos cardiovasculares y tumores *de novo* (consideradas variables primarias de la investigación) en función de la

cohorte estudiada, se ha realizado una curva de supervivencia de Kaplan-Meier empleando el test de logaritmo de rango (log-rank). Se ha estimado la función de supervivencia y el tiempo medio de supervivencia con un intervalo de confianza (IC) del 95% (meses).

Para el objetivo 2 (asociación de síndrome metabólico con las variables primarias de la investigación), se ha realizado también un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, un tiempo medio de supervivencia e IC al 95% en cada una de las variables primarias. Para ver la influencia de la presencia del síndrome metabólico se ha empleado el test log-rank. Se ha estimado un modelo de Cox simple y ajustado para cada variable dependiente en función del síndrome metabólico y otras variables independientes como la edad, el sexo, el MELD, el hepatocarcinoma, la EHM, el alcohol, la insuficiencia renal y la obesidad. Se ha obtenido un HR y un IC 95%.

Para analizar la asociación del síndrome metabólico pre-trasplante y desarrollo de eventos cardiovasculares y de tumores *de novo*, se ha realizado una curva de riesgo acumulado y un modelo de Cox tanto simple como ajustado con algunas variables que podrían asociarse. Se obtuvieron riesgos relativos con HR y un IC al 95 %.

Para el estudio del impacto en las variables primarias del estudio asociado a tres grupos de pacientes: (i) presencia de síndrome metabólico previo al TH mantenido después del trasplante, (ii) síndrome metabólico *de novo* post-TH y (iii) sin síndrome metabólico, se han empleado los mismos test estadísticos que en el análisis de los dos grupos (curvas de supervivencia Kaplan-Meier, test log-rank y modelos de Cox junto con mismas variables independientes descritas anteriormente).

Para el objetivo 3, el **análisis inferencial**, en cuanto a variables clínicas, se ha realizado mediante estimación de modelos de regresión logística binaria simple para variables dependientes (alto/ bajo riesgo

cardiovascular) con variables independientes (sexo, edad, etiología, MELD, CHILD, CHC, factores de riesgo cardiovascular pre-TH) con los que se obtienen una Odds ratio (OR), un IC al 95% y una p-valor.

Para la asociación entre variables dependientes (alto y bajo riesgo cardiovascular) con variables independientes (biomarcadores) se han realizado modelos de regresión logística binaria simple obteniendo una OR y un IC al 95%.

Seguidamente, se ha estimado un modelo de regresión logística múltiple que ha incluido posibles variables predictoras, tales como: edad, diabetes, obesidad, tabaquismo y log(Lp-PLA2). Se han obtenido estimaciones ajustadas de OR con sus IC al 95%. A partir de estos datos, se ha diseñado un posible modelo matemático predictivo de alto riesgo cardiovascular post-trasplante. Para el modelo matemático obtenido se proporcionan los parámetros de validez diagnóstica y predictiva: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Se ha obtenido la curva ROC predictiva de alto riesgo, evaluando la capacidad discriminatoria mediante la estimación de la AUC (área under the curve). Se aporta el error típico, IC al 95% de la AUC y test de contraste $AUC=0.5$

El nivel de significatividad empleado en todos los análisis ha sido el 5% ($\alpha=0.05$).

4. RESULTADOS

4.1 Descripción de la población de estudio. Comparación de ambas cohortes

Durante el período de estudio, que abarca de enero de 2010 a diciembre de 2017, se realizaron un total de 676 trasplantes hepáticos adultos en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe. De estos, 20 pacientes fueron excluidos ya que se trataba de re-trasplantes tardíos, siendo la población final de 656 pacientes. Estos pacientes se clasificaron en dos cohortes temporales según la fecha del trasplante.

- Cohorte 1 (período de 2010 -2013)
- Cohorte 2 (período 2014-2017)

	N	%
Total	656	100,0%
cohorte 1	339	51,7%
cohorte 2	317	48,3%

4.1.1 Características basales y perfil metabólico pre-trasplante de todos los pacientes y comparación entre las dos cohortes

Las características basales de todos los pacientes incluidos en el estudio, diferenciando las dos cohortes temporales se recogen en la **Tabla 8** e incluyen el sexo del paciente, la edad en el momento del trasplante, la indicación de trasplante, la presencia de hepatocarcinoma, la función hepática (MELD, CHILD-PUGH) y si fue un trasplante hepatorrenal.

Tabla 8: Características basales pre-trasplante.

Variable	Total 2010-2017 (n=656)	Cohorte 2010- 2013 (n=339)	Cohorte 2014- 2017 (n=317)
Sexo			
- Hombre	504 (77%)	265 (78,3 %)	239 (75,6%)
- Mujer	152 (23%)	74 (21,7 %)	77 (24,4%)
Edad (mediana, RIQ)	56 (50-62)	53 (48-60)	58 (53-63)
Etiología cirrosis			
- VHC	225 (31%)	130 (38%)	95 (30%)
- Alcohol	205 (26%)	105 (31%)	100 (32%)
- EHM	49 (7%)	16 (4%)	33 (10%)
- Mixtas	72 (11%)	34 (11%)	38 (12%)
- Otras	105 (25%)	54 (16%)	51(16%)
Hepatocarcinoma	279 (43%)	130 (38,4%)	142 (47%)
MELD	16 (10-20)	16 (10-20)	15 (10-20)
CHILD			
- A	175 (27%)	83 (24.6%)	92 (29%)
- B	248(38%)	138 (40,2 %)	110 (36%)
- C	222 (33%)	112 (33,7%)	109 (35%)
Trasplante hepatorrenal	21 (3%)	10 (3%)	11 (3%)

VHC: virus de la hepatitis C; EHM: enfermedad hepática metabólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease.

De los 656 pacientes analizados, la mayoría fueron hombres (77%), siendo la mediana de edad de 56 años (50-65). La principal etiología del TH fue la cirrosis por VHC (31%) seguida de la cirrosis por alcohol (26%). La cirrosis por EHM representó un 7% (n=49). Las etiologías mixtas (Virus C más alcohol y alcohol más EHM representaron un 11%). Casi la mitad de los pacientes (43%) tenía un hepatocarcinoma antes del trasplante. La mediana de MELD fue de 16.

Un 70% de los pacientes tenía una hepatopatía avanzada (Child B o C).

Al analizar comparativamente las dos cohortes, las dos diferencias observadas fueron la edad en el momento del trasplante y la indicación de este.

La cohorte 2 incluyó un grupo de pacientes de más edad. La mediana de edad en la cohorte 2 fue de 3,73 años superior a la de la cohorte 1 (IC 95% 5,15-2,32), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$, t-test).

En cuanto a la indicación de trasplante hepático, en la **Figura 23** se representan las indicaciones de TH en las dos cohortes.

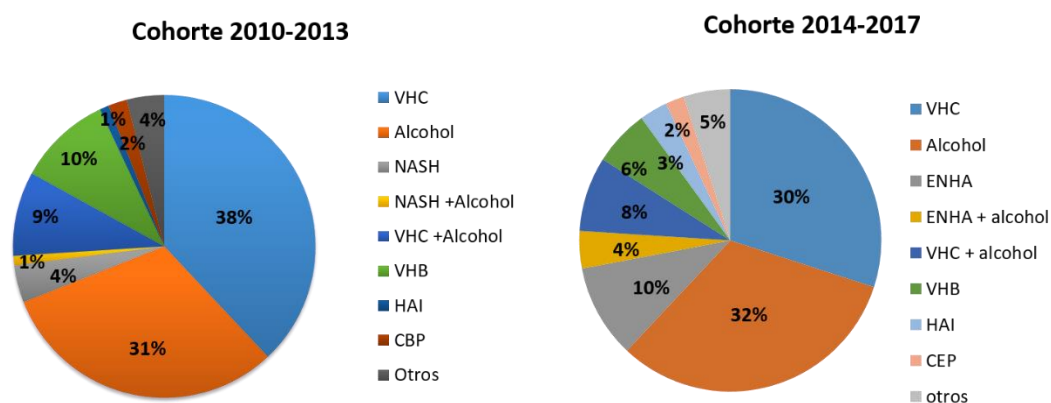


Figura 23: Indicaciones de trasplante hepático en la cohorte 1 (2010-2013) y 2 (2014-2017).

Centrándonos en las indicaciones más relevantes, al analizar el cambio en la indicación de trasplante entre ambas cohortes se observó que en la cohorte 2 hubo una disminución de la indicación por VHC ($p=0.02$) y un aumento de la indicación por EHM ($p=0.006$). La etiología mixta alcohol más EHM también fue más frecuente en la cohorte 2 ($p=0.006$). La indicación por consumo de alcohol se mantuvo similar en ambas cohortes ($p=0.87$) (**Figura 24**).

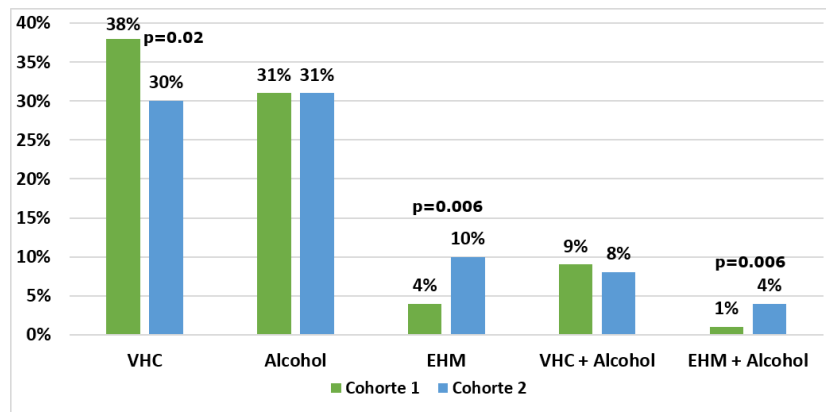


Figura 24: Comparación de la etiología de la cirrosis como indicación de trasplante entre ambas cohortes.

El perfil metabólico de todos los pacientes incluyó: un 27% hipertensos, 27% diabéticos, 14 % dislipémicos, 23% obesos, 18% con insuficiencia renal y 15 % con síndrome metabólico. Un 17% eran fumadores.

En la **Figura 25** se muestran los factores de riesgo cardiovascular pre-trasplante comparados entre ambas cohortes.

Los pacientes de la cohorte más reciente (2014-2017) tenían más factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, sólo la hipertensión ($p=0.002$) y la obesidad ($p=0.005$) mostraron diferencias estadísticamente significativas. También se observó un incremento muy significativo de pacientes que cumplían criterios de SM ($p=0.001$).

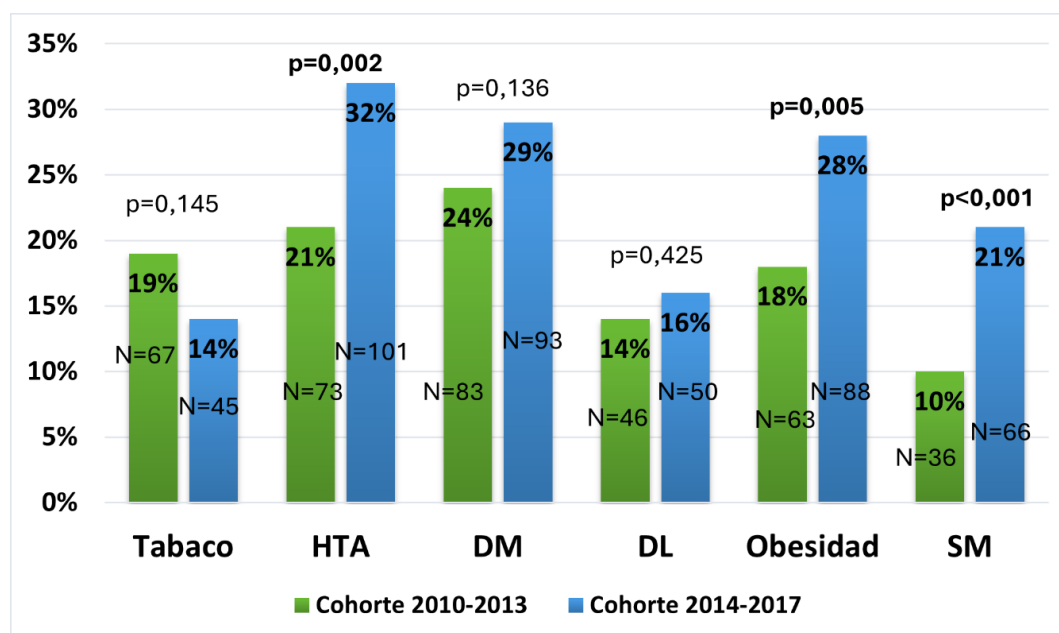


Figura 25: Comparación de factores de riesgo cardiovascular presentes antes del trasplante entre ambas cohortes.

4.1.2 Perfil metabólico al año post-trasplante. Comparación entre ambas cohortes

De los 580 pacientes vivos al año post trasplante, un 47% desarrolló hipertensión arterial, de los cuales, en un 50% se pautó tratamiento, en la mayoría de ellos con un fármaco. Un 32% desarrolló diabetes; el 15% tratada con insulina, el 13% con antidiabéticos orales y en un 5% se pautaron ambos. Un 19% de los pacientes presentó dislipemia, siendo tratada en un 20% de los casos con estatinas ± fibratos, un 20% desarrolló obesidad y un 25% de los pacientes cumplía criterios de síndrome metabólico. Un 12% eran fumadores.

Al analizarlo por cohortes, se observó que los pacientes de la cohorte reciente (cohorte 2) tuvieron mayor prevalencia de hipertensión ($p=0.05$) tabaquismo ($p=0.05$) y criterios de síndrome metabólico ($p=0,046$) (**Figura 26**).

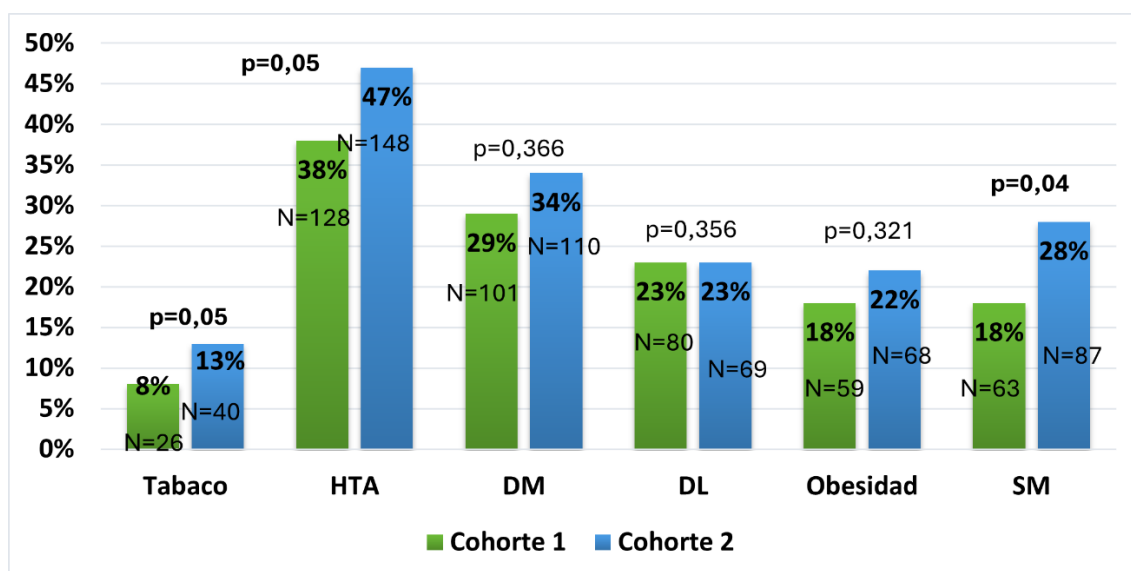


Figura 26: Comparación en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular al año post-trasplante entre ambas cohortes. Test estadístico: chi cuadrado.

4.1.3 Tratamiento inmunosupresor

Con respecto al tratamiento inmunosupresor, la mayoría utilizó inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) junto a micofenolato en la inducción. En un 60% se añadieron corticoides. Únicamente en un 12% se pautaron im-TOR de forma precoz. Al año post trasplante la mayoría de los pacientes seguía con tacrolimus y con micofenolato. Un 30% tomaba corticoides y solamente en un 11% se utilizó im-TOR.

Al comparar el tratamiento inmunosupresor entre ambas cohortes (**Tablas 9 y 10**), en la inducción de la cohorte 1, la ciclosporina y el micofenolato fueron los regímenes más utilizados, mientras que en la cohorte 2, el tacrolimus fue el inmunosupresor más frecuentemente usado en vez de la ciclosporina, junto con el micofenolato.

Tabla 9: Inmunosupresores en la inducción y al año del trasplante hepático en la cohorte 1.

Inmunosupresión	Inicial /Inducción	Año post trasplante
Basiliximab	18 (5%)	
Tacrolimus	153 (45%)	126 (37%)
Ciclosporina	166 (49%)	144 (42%)
Micofenolato	281 (86%)	203 (60%)
Prednisona	216 (63%)	105 (31%)
im-TOR	32 (7%)	36 (10%)

Tabla 10: Inmunosupresores en la inducción y al año del trasplante hepático en la cohorte 2.

Inmunosupresión	Inicial/Inducción	Año post trasplante
Basilixumab	73 (23 %)	
Tacrolimus	295 (93%)	269 (85%)
Ciclosporina	5 (2%)	5 (1 %)
Micofenolato	314 (99%)	241 (76%)
Prednisona	177 (56%)	93 (30%)
im-TOR	50 (17%)	38 (12%)

4.1.4 Características clínicas y factores de riesgo cardiovascular de los donantes

La mayor parte de los donantes fueron de muerte cerebral (90%). Casi la mitad fueron hombres con una mediana de edad de 60 años. Más de la mitad tenía hipertensión arterial, un 29% diabetes, y el 28% dislipemia; 22% fueron fumadores, 6% tenía esteatosis en el injerto. Al comparar las características de los donantes entre ambas cohortes, únicamente se observó un incremento de donación por asistolia en la cohorte reciente ($p < 0.001$) (**Tabla 11**).

Tabla 11: Características clínicas de los donantes.

Variable	Total (n= 656)	Cohorte 1 (n=339)	Cohorte 2 (n=317)	p
Muerte				
- Cerebral	602 (90%)	335 (98%)	267 (84%)	0.001
- Asistolia	54 (10%)	4 (2%)	50 (16%)	
Sexo				
- Hombre	341 (52%)	205 (60%)	188 (69%)	0,665
- Mujer	310 (48%)	134 (40%)	129 (40%)	
Edad	60 (51-70)	58 (52-76)	58 (53-78)	0,256
HTA	371 (56%)	195 (57%)	176 (55%)	0,145
Diabetes	190 (29%)	89 (26%)	101(31%)	0,12
Dislipemia	188 (28%)	95 (28%)	93 (29%)	0,247
Fumador	150 (22%)	70 (20%)	80 (25%)	0,214
Esteatosis injerto	41 (6 %)	20 (6%)	21(6%)	0,237

HTA: hipertensión arterial

4.1.5 Supervivencia, eventos cardiovasculares y tumores en el seguimiento post-trasplante: comparación entre ambas cohortes

Los resultados respecto a supervivencia, eventos cardiovasculares y tumores en el post-trasplante entre ambas cohortes se muestran a continuación.

4.1.5.1 Supervivencia

Durante el seguimiento, hubo 167 fallecimientos (25%). La muerte temprana (antes de los 6 meses) ocurrió en 74 pacientes (11%). La mediana de seguimiento hasta la muerte fue de 51 meses (31-81 meses). En cuanto a las causas de mortalidad, la infección, la recurrencia del hepatocarcinoma y la pérdida del injerto (rechazo o recurrencia de la enfermedad primaria) fueron las causas de muerte más frecuentes. Los tumores *de novo* representaron un 13% mientras que los eventos cardiovasculares un 9%. En cuanto a la mortalidad

precoz, la pérdida del injerto (26%) y las infecciones (20%) fueron las causas más frecuentes (**Figura 27**).

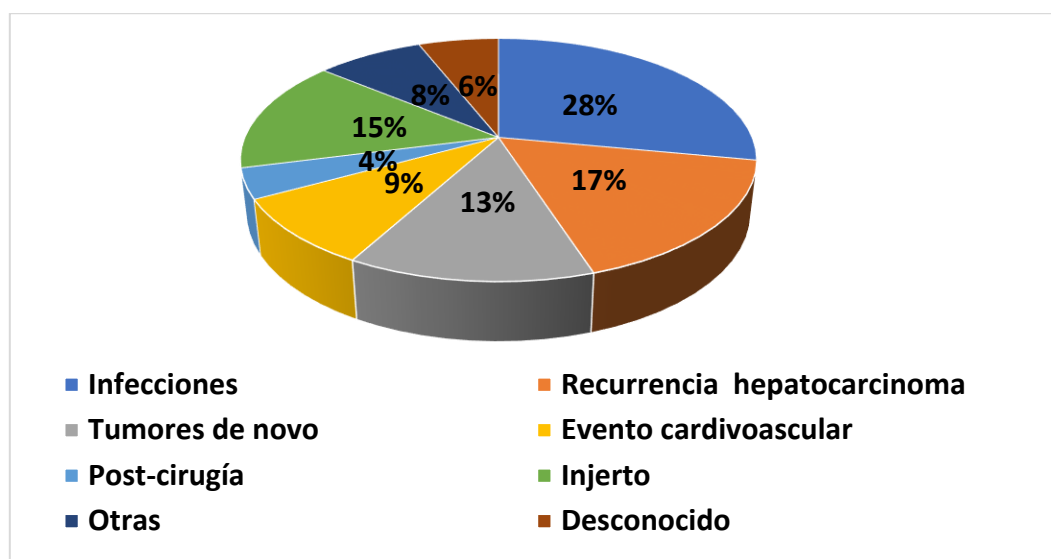


Figura 27: Causas de mortalidad tardía en toda la población estudiada.

En la cohorte 1, se produjeron un total de 113 muertes (33%), de las cuales 46 (13%) ocurrieron antes de los 6 meses de seguimiento. Las causas de muerte más frecuentes fueron las infecciones y el fallo del injerto por causas diversas (rechazo/cirrosis del injerto). Los tumores *de novo* representaron un 12% y los eventos cardiovasculares un 5% de las muertes. En los pacientes con muerte precoz, las infecciones y la disfunción del injerto fueron las causas de mortalidad más frecuentes (un 27% y 23 %, respectivamente).

En la cohorte 2 se produjeron un total de 54 muertes (17%) siendo casi la mitad (52%, n=28), éxitus precoz. Las causas de mortalidad más frecuentes fueron las infecciones y la recurrencia del hepatocarcinoma. La mortalidad por ECV fue de un 15% y un 14% falleció por un tumor *de novo*. Las causas de muerte precoz más frecuentes fueron las infecciosas (20%).

Las **Figura 28A** y **28B** recogen las causas de mortalidad más importantes.

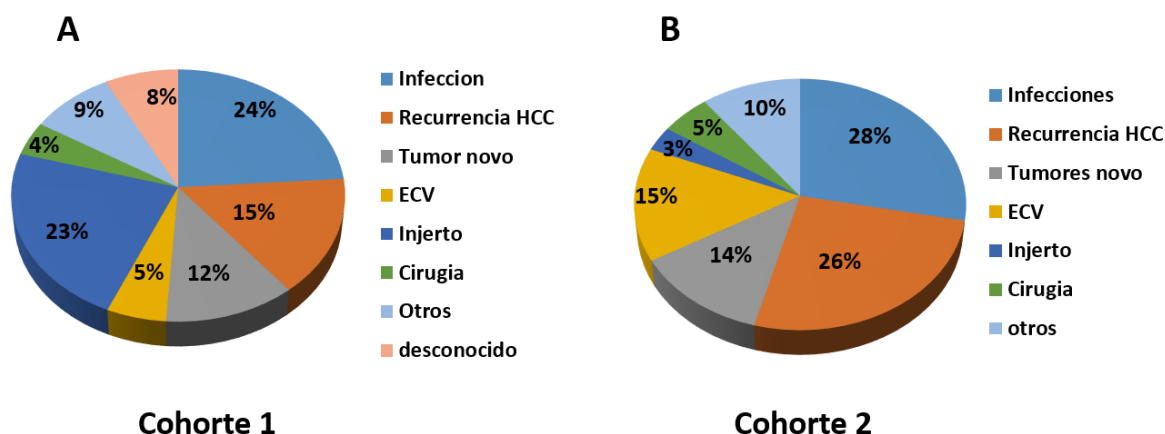


Figura 28: A) Causas de mortalidad tardía post-trasplante en la cohorte 1. B) Causas mortalidad tardía post-trasplante en la cohorte 2.

Al comparar las causas de mortalidad entre las dos cohortes, se observó que la mortalidad por evento cardiovascular se incrementó de forma significativa en la cohorte 2 ($p=0,03$). Por el contrario, la mortalidad por pérdida del injerto fue significativamente menor en esta cohorte 2 ($p=0,005$) (**Tabla 12**). No hubo diferencias en la mortalidad por tumor *de novo* ($p=0.812$).

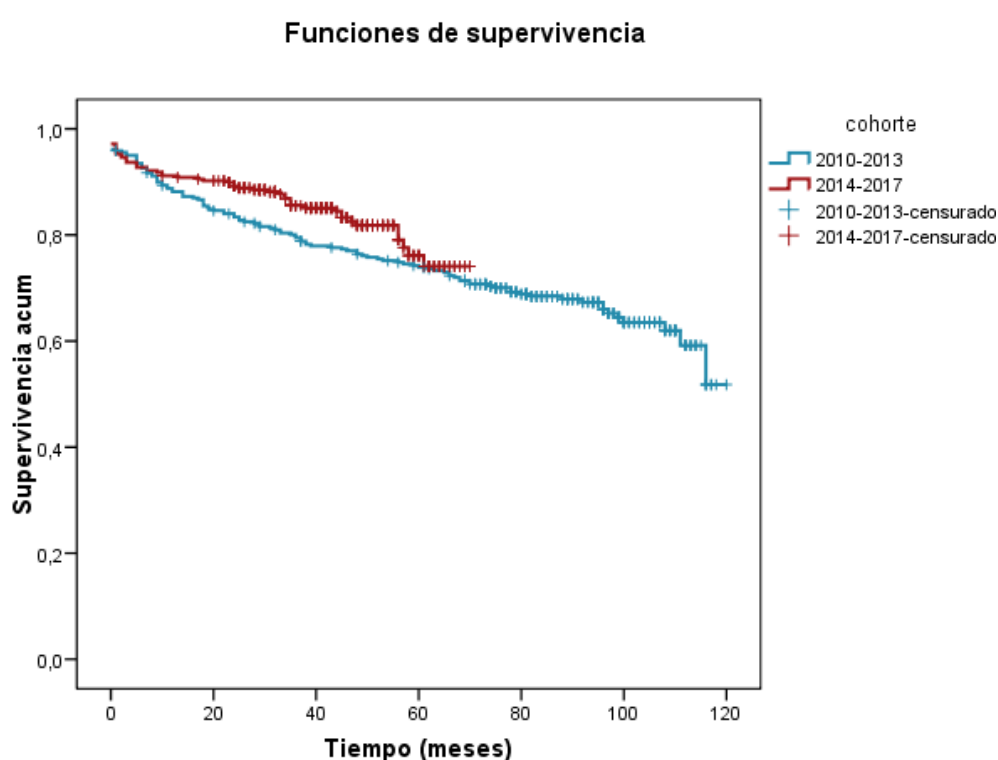
Tabla 12: Comparación de las causas de mortalidad entre las dos cohortes.

Causa de muerte	Total (n=167/656)	Cohorte 1 (n=113/339)	Cohorte 2 (n=54/317)	p-valor
Infecciosa	45 (28%)	30 (24%)	15 (28%)	0,629
Recurrencia de CHC	30 (17%)	16 (15%)	14 (26%)	0,125
Quirúrgica	8 (4%)	5 (4%)	3 (4%)	0,390
ECV	14 (9%)	6 (5%)	8 (15%)	0,038
Tumor <i>de novo</i>	20 (13%)	13 (12%)	7 (14%)	0,812
Injerto	27 (15%)	24 (23%)	3 (3%)	0,005
Otras causas	15 (8%)	11 (9%)	4 (10%)	0,333
Desconocido	8 (6%)	8(8%)	0	0.119

CHC: carcinoma hepatocelular; ECV: evento cardiovascular. Test estadístico: chi cuadrado

La mediana de seguimiento en la cohorte 1 fue de 89,4 meses con IC 95% (84-92 meses), siendo de 59,8 meses con IC 95% (57-62 meses) en la cohorte 2.

La supervivencia al año, 3 y 5 años fue de 88%, 81%, 73% en la cohorte 1, y del 91%, 88% y 76%, respectivamente en la cohorte dos (**Figura 29**), sin existir diferencias estadísticamente significativas ($p=0,123$).



	12 meses	30 meses	60 meses	90 meses	120 meses
Cohorte 1 (n= 339)	88%	82%	74%	68%	52%
Cohorte 2 (n=317)	91%	88%	76%		

Figura 29: Probabilidad acumulada de supervivencia en las dos cohortes.

4.1.5.2 Eventos cardiovasculares

Un total de 75 pacientes (11%) desarrollaron un evento cardiovascular durante el seguimiento post-trasplante. La mediana del tiempo hasta el evento fue de 24 meses (rango: 11-45). Doce pacientes experimentaron un evento cardiovascular en los primeros 6 meses (2%).

Los eventos cardiovasculares más comunes fueron la cardiopatía isquémica (24%) siendo el síndrome coronario agudo el más frecuente. Dieciséis pacientes (21%) sufrieron un accidente cerebrovascular y hasta un 21 % presentó arritmias siendo la más frecuente la fibrilación auricular. Los fenómenos tromboembólicos representaron el 16% de los eventos. La arteriopatía periférica fue diagnosticada en 4 pacientes (5%), y el shock cardiogénico en 7. Se identificaron dos muertes catalogadas como súbitas, posiblemente secundarias a arteriosclerosis precoz. Los tipos de eventos diagnosticados se presentan en la **Figura 30**.

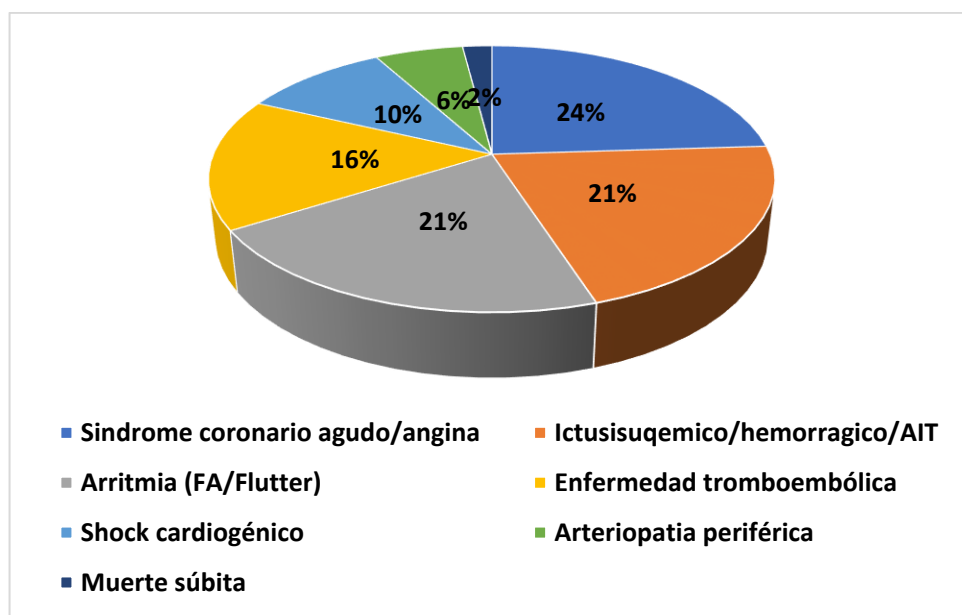


Figura 30: Eventos cardiovasculares recogidos en el seguimiento post-trasplante.

Al analizar por cohortes, se observó que en la cohorte 1, se diagnosticaron 42 eventos (12%), de los cuales 4 fueron precoces

(antes de los 6 meses, 1%). La mediana del tiempo hasta el evento fue de 34 meses (rango de 15 a 55 meses). En la cohorte 2, se registraron 33 eventos (10%), de los cuales 8 fueron precoces (2%). La mediana hasta el evento fue de 14 meses (rango de 6 a 30 meses).

En la cohorte 1, los eventos cardiovasculares más frecuentes fueron la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares (tanto isquémicos como hemorrágicos), seguidos de fenómenos tromboembólicos. Por contra, en la cohorte 2, los eventos más frecuentes fueron las arritmias (fibrilación auricular y flutter), seguidos de la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares (**Figura 31**).

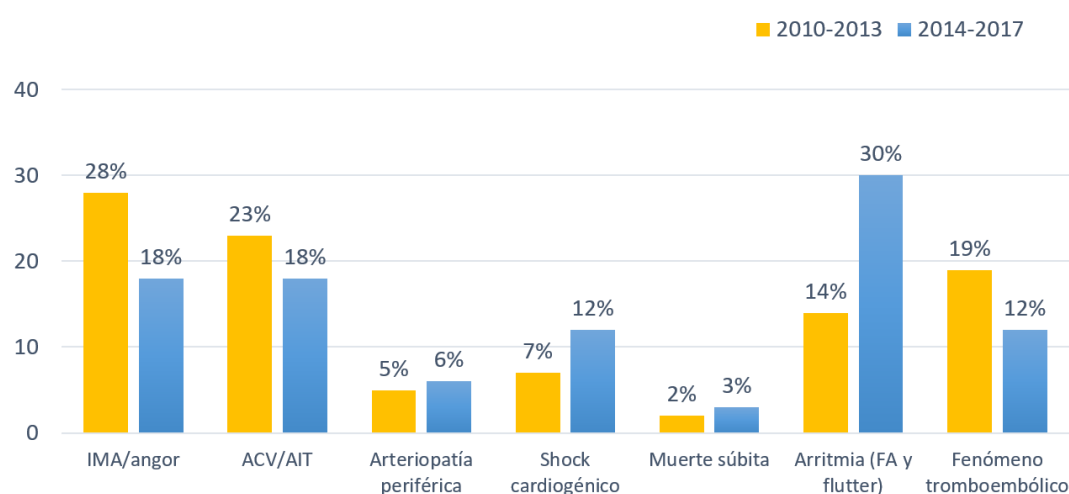


Figura 31: Prevalencia de eventos cardiovasculares en el post-trasplante en función de las cohortes estudiadas.

Al comparar específicamente cada tipo de evento, no se encontraron diferencias significativas entre ambas cohortes (**Tabla 13**). Únicamente se observó una leve tendencia hacia una mayor prevalencia de arritmias en la cohorte reciente (cohorte 2) en comparación con la antigua (cohorte 1) ($p=0,08$).

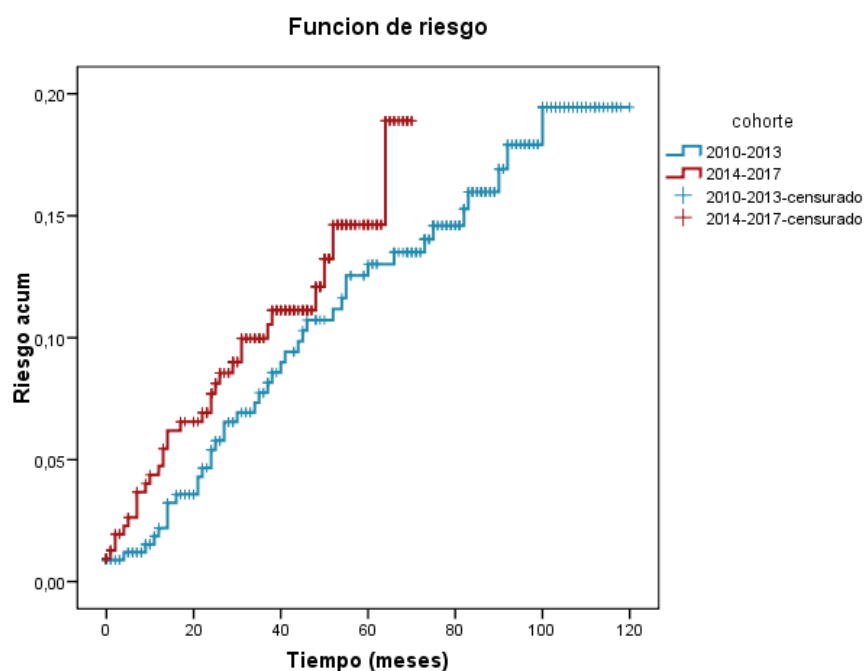
Tabla 13. Comparación de tipos de eventos cardiovasculares entre las dos cohortes.

Eventos cardiovasculares	Total 2010-2017 (n=75/656)	Cohorte 2010-2013 (n=42/339)	Cohorte 2014-2017 (n=33/317)	P- valor
IAM/angor	17 (24%)	12 (28%)	6 (18%)	0,411
ACV/AIT	16 (21%)	10 (23%)	6 (18%)	0,790
Arteriopatía periférica	4 (6%)	2 (5%)	2 (6%)	1,000
Shock cardiogénico	7 (10%)	3 (7%)	4 (12%)	0,395
Muerte súbita	2 (2%)	1 (2%)	1 (3%)	0,689
Arritmia (FA y flutter)	16 (21%)	6 (14%)	10 (30%)	0,084
fenómeno tromboembólico	12 (16%)	8 (19%)	4 (12%)	0,291

IMA: infarto agudo de miocardio, ACV: accidente cerebrovascular, AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular. Test estadístico: chi cuadrado. Arteriopatía, shock y muerte súbita test fisher

El tiempo medio libre de evento cardiovascular se estimó en 107,1 meses con un IC95% (103-110) para la cohorte 1 y 63,5 meses con un IC95% (61-65) para la cohorte 2.

El riesgo acumulado de eventos cardiovasculares a los 1, 3 y 5 años fue de 3%, 7% y 13%, respectivamente en la cohorte 1 y del 5%, 9% y 14% en la cohorte 2 (**Figura 32**), sin existir diferencias estadísticamente significativas ($p=0,316$).



	12 meses	30 meses	60 meses	90 meses	120 meses
Cohorte 1 (n= 339)	3%	7%	13%	16%	18%
Cohorte 2 (n=317)	5%	9%	14%		

Figura 32: Riesgo acumulado de evento cardiovascular en las dos cohortes.

4.1.5.3 Tumores *de novo*

Durante el seguimiento de los pacientes, se diagnosticaron un total de 53 tumores de nueva aparición (8%). La mediana de tiempo entre el TH y el desarrollo del tumor *de novo* fue de 24 meses (12-43).

El tumor más frecuentemente diagnosticado fue la neoplasia de pulmón (28%) seguida de las neoplasias gastrointestinales (20%) y hematológicas (18%) (**Figura 33**).

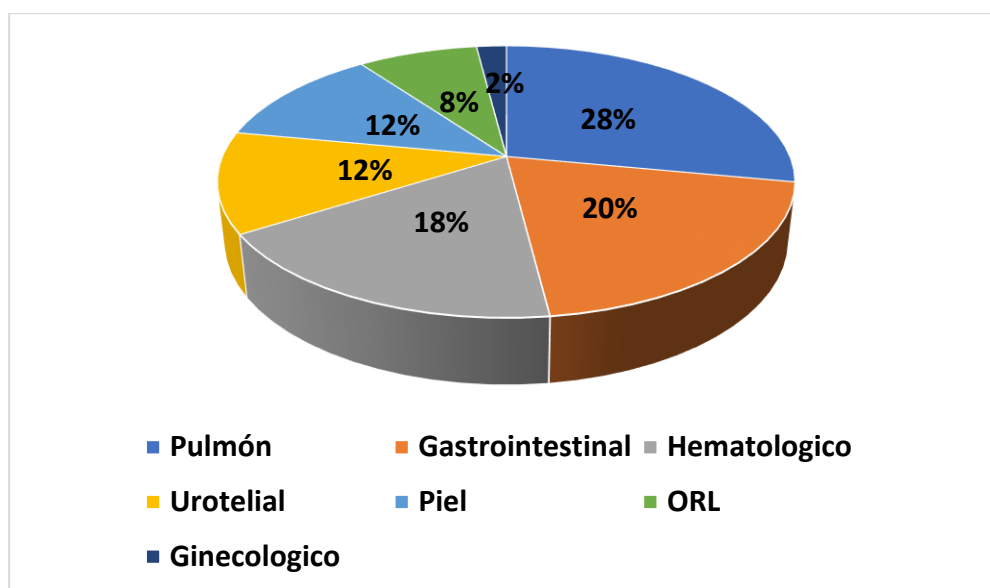


Figura 33: Tipos de tumores diagnosticados en el seguimiento.

En la cohorte 1 se registraron 34 tumores (10%) con una mediana de seguimiento hasta el tumor de 56 meses (23-76). Los tumores *de novo* más frecuentes fueron la neoplasia de pulmón (23%) y las neoplasias del tubo digestivo (20%) (**Figura 34**).

En la cohorte 2 se registraron 19 tumores (6%) con una mediana hasta aparición de tumor de 24 meses (11-33). Los tumores más frecuentes fueron igualmente el de pulmón (36%) y del tracto gastrointestinal (21%) (**Figura 34**).

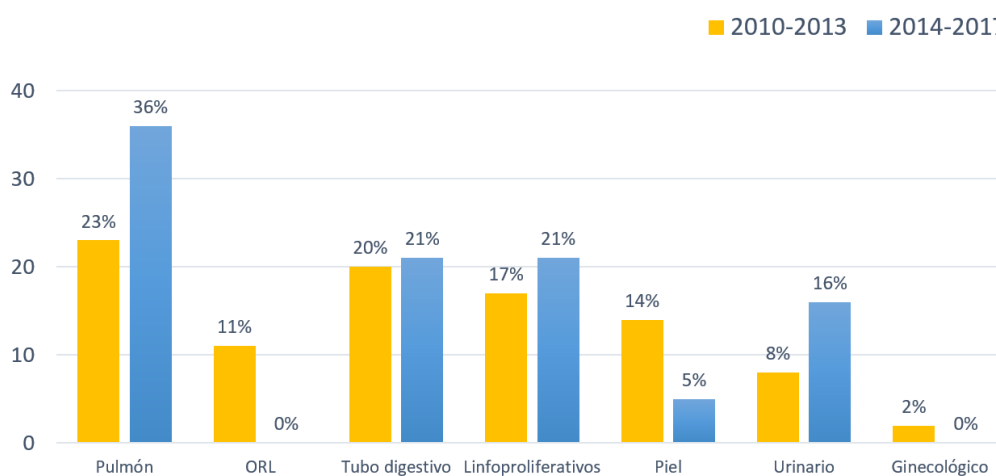


Figura 34: Prevalencia de tumor *de novo* en las dos cohortes.

La distribución de los tipos de tumor fue similar en ambas cohortes ($p=0,271$) (**Tabla 14**).

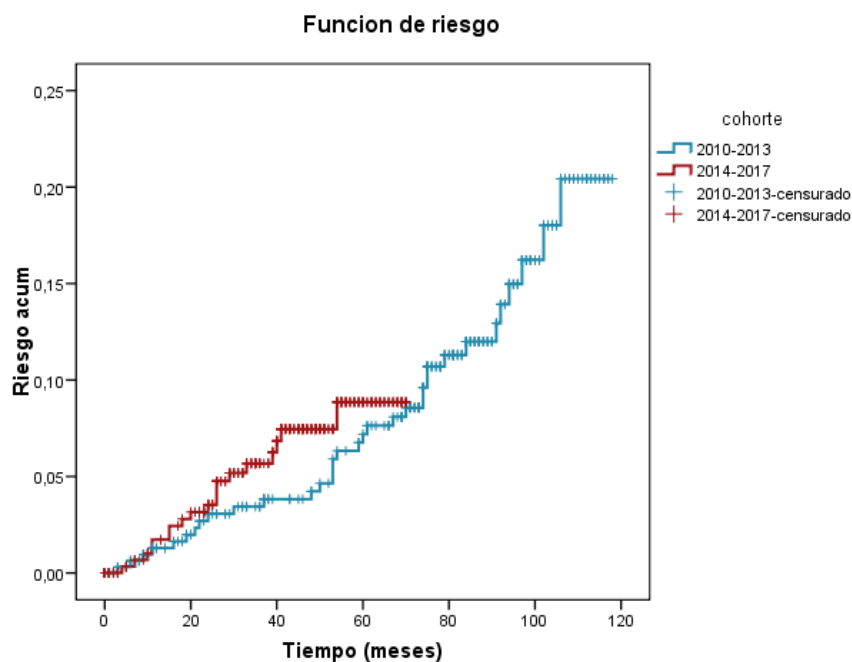
Tabla 14: Comparación de los tipos de tumores *de novo* entre las cohortes.

Tumores	Total (n=53/656)	Cohorte 2010-2013 (n=34/339)	Cohorte 2014-2017 (n=19/317)	P- valor
Pulmón	15 (28%)	8 (23 %)	7 (36%)	0,158
ORL	4 (8%)	4 (11%)	0	0,284
Tubo digestivo	11 (20%)	7 (20%)	4 (21%)	0,968
Linfoproliferativos	10 (18%)	6 (17%)	4 (21%)	0,761
Piel	6 (12%)	5 (14%)	1 (5%)	0,147
Urinario	6 (12%)	3 (8%)	3 (16%)	0,655
Ginecológico	1 (2%)	1 (2%)	0	1,000

ORL: otorrinolaringológico. Test estadístico: chi cuadrado. ORL, piel, urinario y ginecológico: test de Fisher.

El tiempo medio libre de tumor fue de 108 meses en la cohorte 1 con un IC95%:106-111 y de 66 meses en la cohorte 2 con un IC95% de 65-68 meses.

El riesgo acumulado de tumor en ambas cohortes a los 1, 3 y 5 años, fue del 2%, 4% y 7%, respectivamente, en la cohorte 1 y del 2%, 6% y 14% en la cohorte 2 (**Figura 35**), sin existir diferencias estadísticamente significativas ($p=0,235$).



	12 meses	30 meses	60 meses	90 meses	120 meses
Cohorte 1 (n=339)	2%	4%	7%	11%	19%
Cohorte 2(n=317)	2%	6%	14%		

Figura 35: Riesgo acumulado de tumores *de novo* en las dos cohortes.

4.2 Evolución del síndrome metabólico pre y post TH.

Impacto en la evolución post-trasplante

A continuación, se evalúa la prevalencia del síndrome metabólico pre-trasplante y post-trasplante a lo largo de los años, así como su impacto sobre la supervivencia, el desarrollo de eventos cardiovasculares y de tumores *de novo*.

4.2.1 Prevalencia del síndrome metabólico antes y después del trasplante

La prevalencia del síndrome metabólico fue del 15% (n=102 pacientes) en el pre- trasplante y del 25% (n=150) en el post-trasplante. Se observó un incremento a lo largo del tiempo tanto en los

candidatos (de 6% en 2010 a 30% en 2017; $p<0,001$) como en los trasplantados (de 19% en 2010 a 36% en 2017; $p=0,035$) (**Figura 36**).

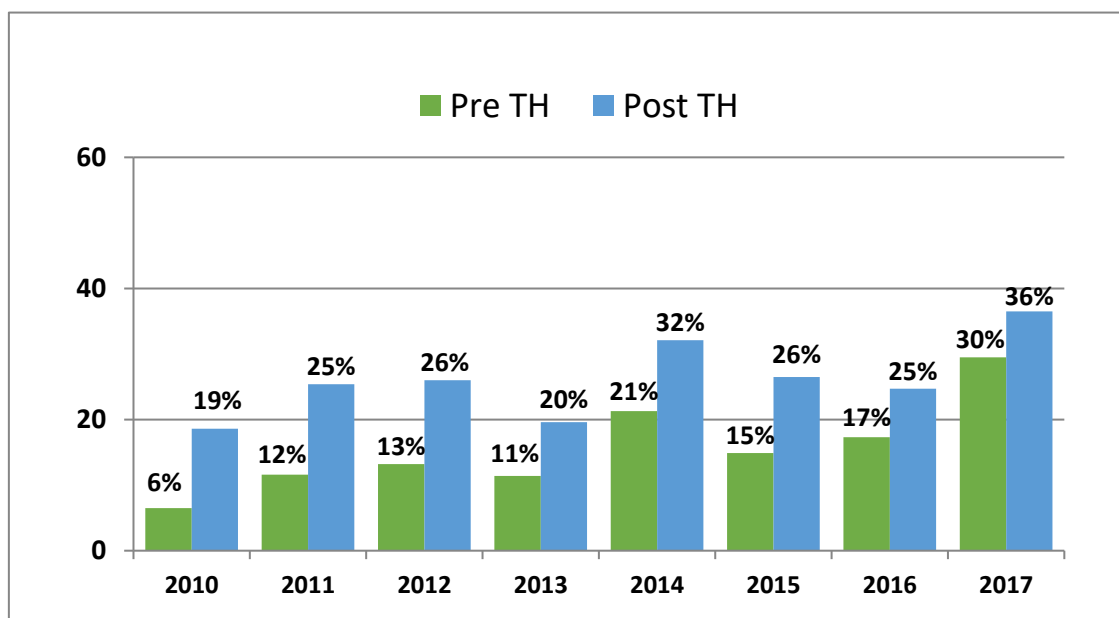


Figura 36: Prevalencia del síndrome metabólico pre y año post-trasplante en función del año (2010-2017).

Globalmente, la prevalencia de SM pre y post trasplante aumentó significativamente a lo largo de los años ($p=0,007$). En 2017, el riesgo de presentar SM fue 3,6 veces mayor que en 2010 ($OR=3,59$; $p<0,001$).

4.2.2 Prevalencia y evolución de los factores de riesgo cardiovascular en el pre-trasplante

La hipertensión arterial pre-trasplante mostró un aumento significativo en su prevalencia a lo largo del tiempo ($p<0,001$). También se observó una tendencia fuerte hacia el aumento de la hipertensión post-trasplante, aunque no alcanzó la significación estadística ($p=0,05$) (**Figura 37**).

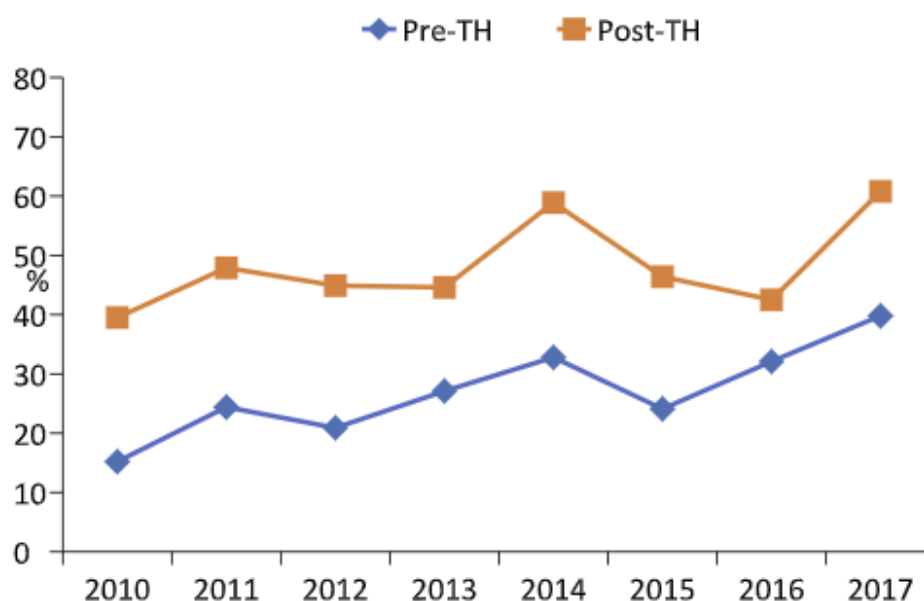


Figura 37: Evolución de la hipertensión arterial a lo largo del tiempo en candidatos y en trasplantados hepáticos.

En cuanto a la diabetes, no se detectó un aumento significativo a lo largo del tiempo, pero si una tendencia en los candidatos. ($p=0,707$) (**Figura 38**).

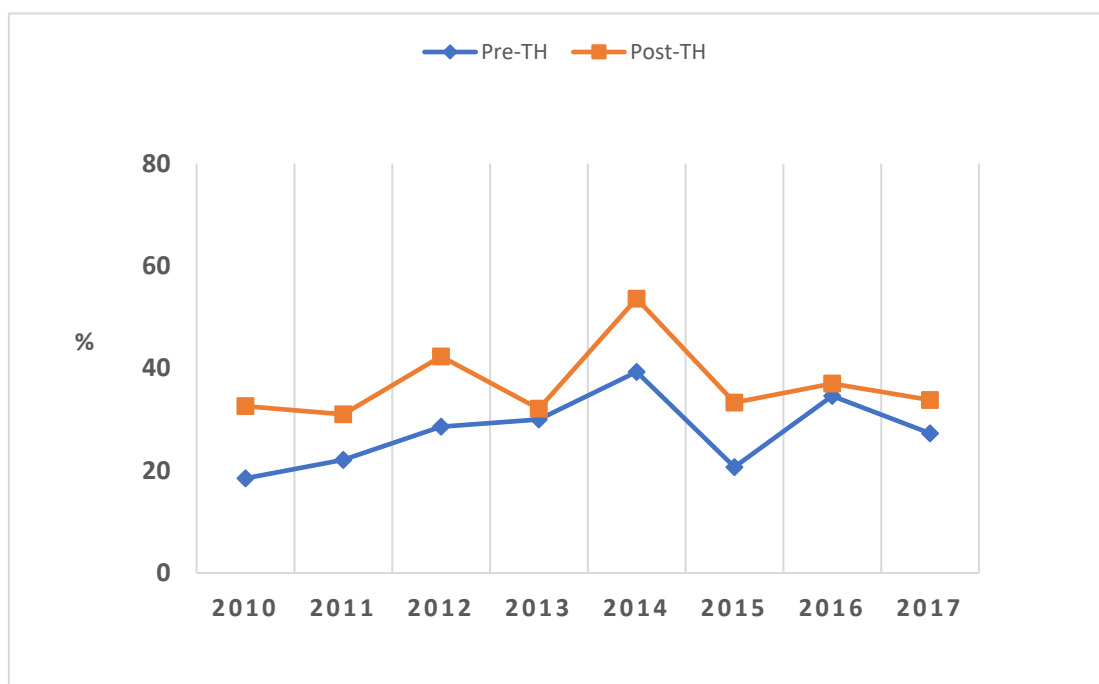


Figura 38: Evolución de la diabetes a lo largo del tiempo en candidatos y en trasplantados hepáticos.

En cuanto a la dislipemia tampoco se observan cambios significativos a lo largo del tiempo ($p=0,32$). (**Figura 39**).

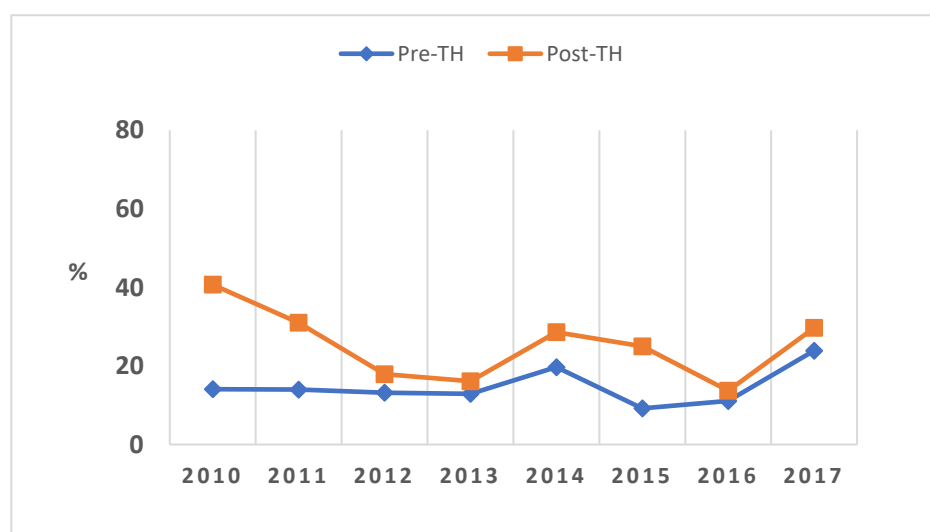


Figura 39: Evolución de la dislipemia a lo largo del tiempo en candidatos y en trasplantados hepáticos.

Respecto a la obesidad, se observa una tendencia creciente en los últimos años, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,083$) (**Figura 40**).

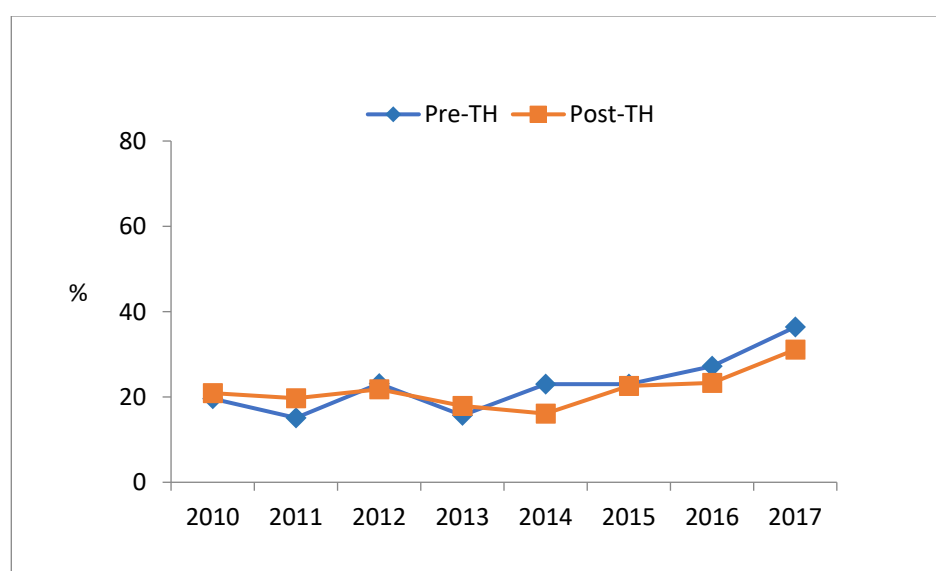


Figura 40: Evolución de la obesidad a lo largo del tiempo en candidatos y en trasplantados hepáticos.

4.2.3 Características demográficas y clínicas asociadas al síndrome metabólico

Los pacientes con SM fueron pacientes de mayor edad, mayor indicación de TH por EHM, mayor tasa de hepatocarcinoma, y mayor frecuencia de factores de riesgo CV (**Tabla 15**).

Tabla 15: Características basales según en función de la presencia de síndrome metabólico antes del trasplante hepático.

	Síndrome metabólico (n=102/656)	No Síndrome metabólico (n=554/656)	p-valor
Hombre n (%)	83 (81%)	422 (76%)	0,252
Edad (mediana RIQ)	61 (55-64)	55 (49-61)	<0,001
Etiología			
- VHC	26 (25%)	199 (36%)	0,041
- Alcohol	40 (39%)	165 (30%)	0,059
- EHM	25 (24%)	24 (4%)	<0,001
- Alcohol+EHM	4 (4%)	13 (2%)	0,358
- VHC + alcohol	3 (3%)	52 (9%)	0,031
-Hepatocarcinoma	56 (55%)	220 (40%)	0,004
- Tabaco	21 (20 %)	90 (16%)	0,004
-Hipertensión arterial	83 (81%)	92 (16%)	<0,001
- Diabetes Mellitus	82 (80%)	95 (17%)	<0,001
- Dislipemia	51 (50%)	45 (8%)	<0,001
- Obesidad	67 (66%)	84 (15%)	<0,001
- Disfunción renal	17 (16%)	98 (17%)	0,803

RIQ: rango intercuartílico; VHC:virus de la hepatitis C; EHM: enfermedad hepática metabólica. Test estadístico: chi cuadrado; edad: t-student

4.2.4 Impacto del síndrome metabólico en la evolución post-trasplante

A continuación, se analiza el impacto que tiene el síndrome metabólico (pacientes de alto riesgo cardiovascular) en la supervivencia tras el trasplante, el desarrollo de eventos cardiovasculares y tumores *de novo*.

4.2.4.1 Supervivencia

Durante el seguimiento, hubo 167 fallecimientos (25%) tras una mediana de seguimiento de 51 meses (31-81 meses).

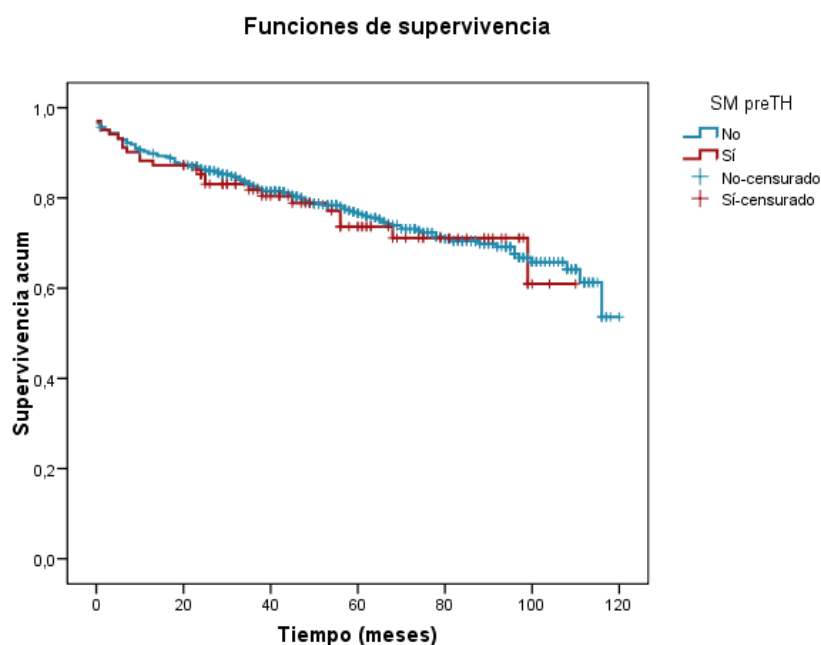
Al comparar las causas de mortalidad según la presencia de síndrome metabólico, se observó que las causas de muerte fueron similares en ambos grupos ($p=0,238$) (**Tabla 16**).

Tabla 16. Causas de mortalidad en función de la presencia de síndrome metabólico antes del trasplante hepático.

Éxitus (n=167)	SM pre NO (n=142/167)	SM pre SÍ (n=25/167)	P valor
Infecciosa	38 (27%)	3 (12%)	0,114
Recurrencia CHC	27 (19%)	5 (20%)	0,908
Quirúrgica	4 (3%)	2 (8%)	0,199
ECV	13 (9%)	1 (4%)	0,391
Tumor <i>de novo</i>	16 (11%)	4 (16%)	0,502
Injerto	23 (16%)	2 (8%)	0,289
Otros	14 (10%)	5 (20%)	0,141
Desconocida	7 (5%)	3 (12%)	0,169

CHC: carcinoma hepatocelular; ECV: evento cardiovascular. Test estadístico: chi cuadrado

La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 89%, 85% y 76% en los pacientes con síndrome metabólico, en comparación con el 88%, 83% y 73% en aquellos sin síndrome metabólico antes del trasplante (**Figura 41**), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,751$).



	12 meses	30 meses	60 meses	90 meses
Con SM pre-TH (n=25)	89%	85%	76%	70%
Sin SM pre-TH (n=142)	88%	83%	73%	71%

Figura 41: Supervivencia acumulada en pacientes con y sin síndrome metabólico.

Se llevó a cabo un análisis mediante un modelo de Cox, tanto simple como ajustado, para calcular el hazard ratio (HR) de muerte asociado a síndrome metabólico, así como a otras variables potencialmente asociadas. Las variables identificadas en los modelos univariantes conservaron su significación estadística tras el ajuste e incluyeron la presencia de hepatocarcinoma, insuficiencia renal y diabetes. Sin embargo, la presencia de síndrome metabólico no se asoció con un mayor riesgo de fallecimiento (**Tabla 17**).

Tabla 17: Análisis de regresión de Cox del riesgo de éxitus en función de variables del pre-TH.

Modelo simple				Modelo ajustado		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
SM previo						
No	1			1		
Sí	1,07	0,70 – 1,64	0,752	0,62	0,35 – 1,09	0,099
EDAD	1,00	0,98 – 1,02	0,951	0,98	0,97 – 1,00	0,053
SEXO						
Hombre	1			1		
Mujer	1,01	0,70 – 1,46	0,948	1,04	0,70 – 1,54	0,842
MELD TH	0,98	0,96 – 1,01	0,206	0,98	0,96 – 1,01	0,220
CHC						
No	1			1		
Sí	1,47	1,09 – 2,00	0,013	1,57	1,09 – 2,27	0,016
EHM						
No	1			1		
Sí	1,32	0,72 – 2,43	0,376	1,53	0,79 – 2,95	0,206
ALCOHOL						
No	1			1		
Sí	1,17	0,85 – 1,62	0,329	1,25	0,88 – 1,78	0,212
INSUF. RENAL						
No	1			1		
Sí	2,48	1,79 – 3,45	<0,001	2,81	2,00 – 3,96	<0,001
OBESIDAD						
No	1			1		
Sí	1,05	0,73 – 1,50	0,804	1,15	0,76 – 1,75	0,518
DM						
No	1			1		
Sí	1,58	1,15 – 2,18	0,005	1,82	1,25 – 2,64	0,002

SM: síndrome metabólico; MELD: Model for End Stage Liver Disease; CHC: carcinoma hepatocelular. EHM: enfermedad hepática metabólica; DM: diabetes mellitus. Hazard ratio (HR), IC 95%CI y Wald test (p-valor) de modelos simples (HR no ajustado) y del modelo múltiple (HR ajustado).

De las variables introducidas en el modelo Cox, los pacientes con presencia de hepatocarcinoma incrementaron en un 57% el riesgo de éxitus respecto a los pacientes sin este diagnóstico (HR=1,57; p=0,016). Los pacientes con insuficiencia renal pre- trasplante tuvieron un riesgo de muerte casi 3 veces mayor respecto a los que no

lo presentaban ($HR=2,81$; $p<0,001$). Por último, el diagnóstico de diabetes mellitus modificó también significativamente el riesgo de muerte, incrementándolo a casi el doble de riesgo ($HR=1,82$; $p=0,002$) (**Tabla 17**). En la **Figura 42** se representan las curvas de supervivencia de las tres variables descritas anteriormente.

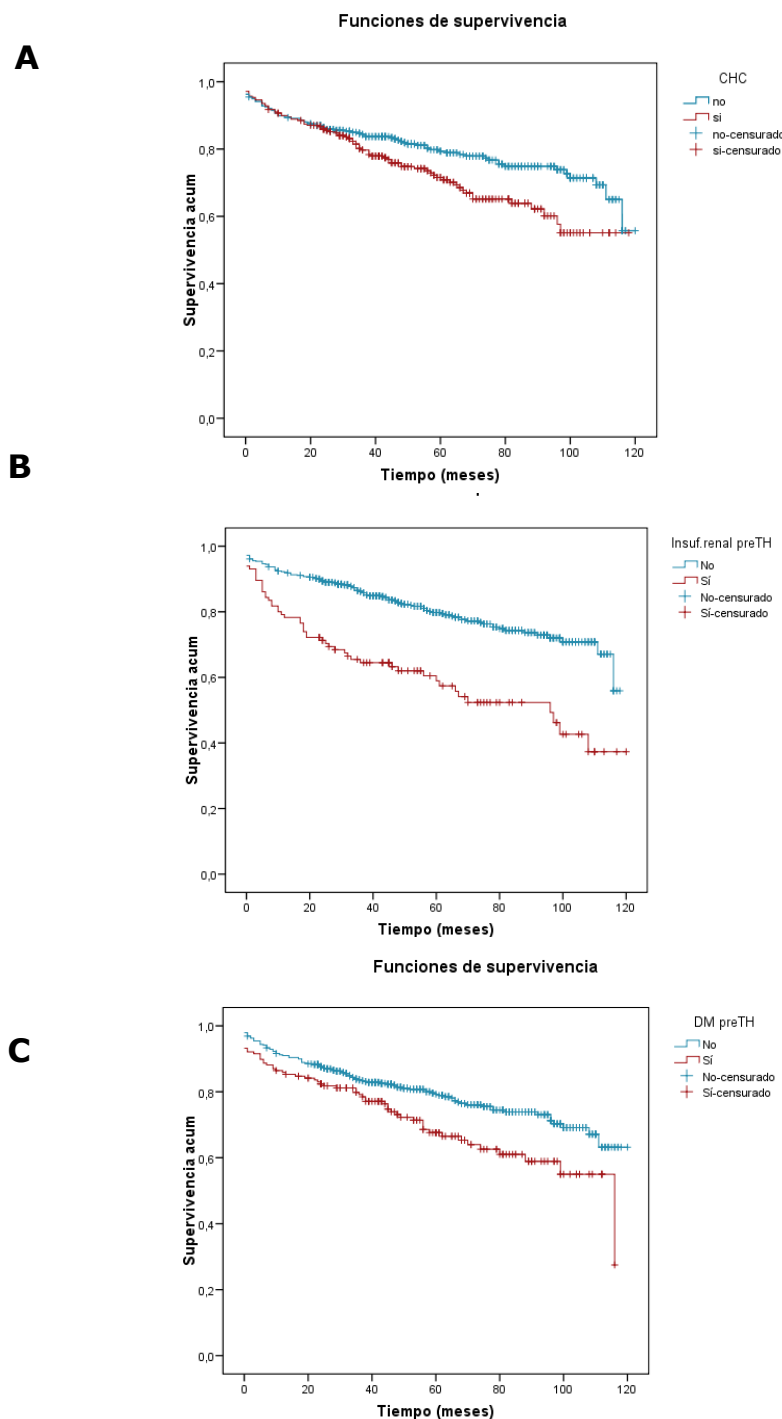


Figura 42: Supervivencia acumulada según variables basales: A) hepatocarcinoma, B) Insuficiencia renal, C) Diabetes.

4.2.4.2 Eventos cardiovasculares

Un total de 75 pacientes (11%) desarrollaron un evento cardiovascular durante el seguimiento post-trasplante, tras una mediana de tiempo de 24 meses (rango: 11-45).

Los factores de riesgo CV (edad, HTA, DM, obesidad, tabaquismo, síndrome metabólico) fueron más prevalentes en este grupo de pacientes comparado con los que no tuvieron evento cardiovascular ($p < 0.05$). En concreto, un 7% había experimentado un evento cardiovascular previo al trasplante hepático.

Al comparar los tipos de eventos cardiovasculares según la presencia de síndrome metabólico basal se observó que la distribución de estos eventos fue similar en ambos grupos ($p = 0,190$) (**Tabla 18**).

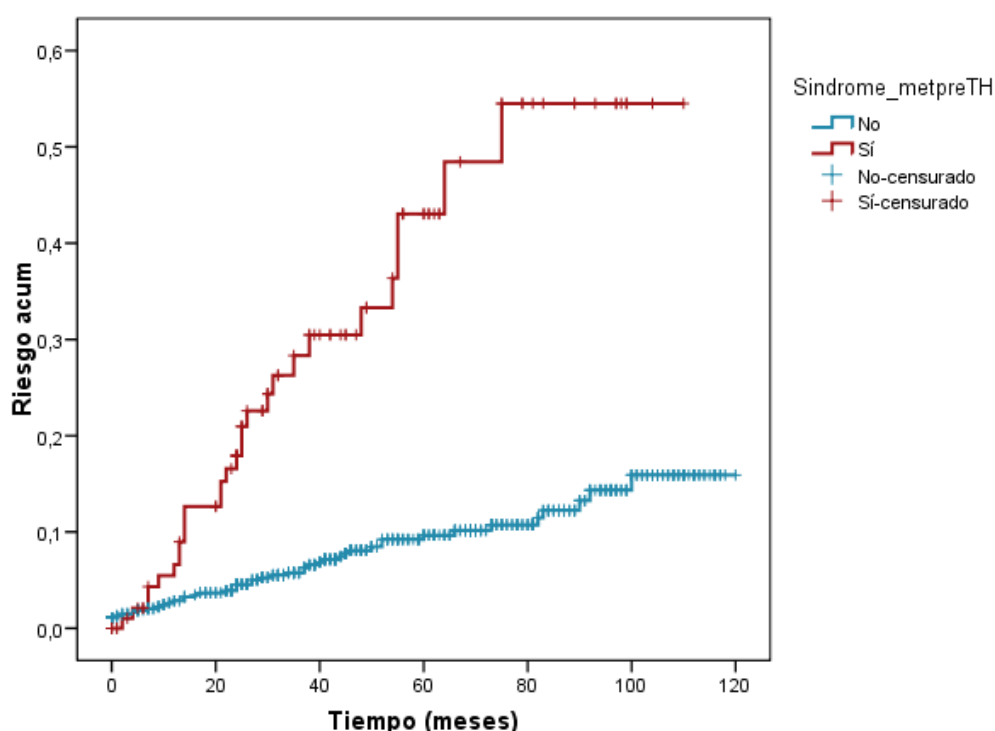
Tabla 18: Comparación del número de eventos cardiovasculares según presencia de síndrome metabólico pre-trasplante.

Eventos Cardiovasculares (n=75/656)	SM pre NO (n=47/75)	SM pre SÍ (n=28/75)	P valor
IAM/angor	11 (23%)	6 (21%)	0,843
ACV/AIT	13 (28%)	4 (14%)	0,181
Arteriopatía periférica	1 (2%)	3 (11%)	0,144
Shock cardiogénico	5 (11%)	1 (4%)	0,401
Muerte súbita	5 (11%)	1 (4%)	0,401
Arritmias	5 (11%)	7 (25%)	0,101
Fenómeno tromboembólico	7 (15%)	6 (21%)	0,470

IAM: infarto agudo de miocardio; ACV: Accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular. Test estadístico: chi cuadrado; arteria periférica, shock y muerte súbita test Fisher

El riesgo acumulado de eventos cardiovasculares al primer, tercer y quinto año fue del 7%, 22% y 35% en los pacientes con

síndrome metabólico, frente a tan solo el 3%, 6% y 10% en aquellos sin síndrome metabólico antes del trasplante (**Figura 43**) ($p<0.001$).



A

	12 meses	30 meses	60 meses	90 meses
Con SM pre-TH (n=28)	7%	22%	35%	42%
Sin SM pre-TH (n=47)	3%	6%	10%	13%

Figura 43: Riesgo acumulado de evento según la presencia de síndrome metabólico pre-trasplante.

Se llevó a cabo un análisis mediante un modelo de Cox simple y ajustado para calcular el HR de desarrollo de ECV asociado a SM y otras posibles variables basales.

La presencia de síndrome metabólico, diabetes, obesidad y una edad avanzada fueron factores que aumentaron significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares post-trasplante, mientras que la indicación de TH por EHM mostró una tendencia ($p=0,085$) (**Tabla 19**).

Tabla 19: Análisis de regresión de Cox del riesgo de ECV post-trasplante.

Modelo simple				Modelo ajustado		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
SM previo						
No	1			1		
Sí	4,14	2,59-6,64	<0,001	2,16	1,09 - 4,23	0,025
EDAD	1,06	1,03 - 1,09	<0,001	1,07	1,03 - 1,10	<0,001
SEXO						
Hombre	1			1		
Mujer	0,69	0,37 - 1,29	0,247	0,70	0,37 - 1,35	0,289
EHM						
No	1			1		
Sí	1,98	0,91 - 4,33	0,085	0,76	0,32 - 1,80	0,534
TABACO			0,363			0,610
No	1			1		
Sí	1,28	0,69 - 2,39	0,438	1,39	0,70 - 2,74	0,346
Ex-fumador	1,44	0,87 - 2,39	0,159	1,23	0,71 - 2,12	0,468
ALCOHOL						
No	1			1		
Sí	1,06	0,65 - 1,74	0,804	0,67	0,39 - 1,16	0,151
OBESIDAD						
No	1			1		
Sí	3,43	2,18 - 5,41	<0,001	2,50	1,46 - 4,27	0,001
DM						
No	1			1		
Sí	2,20	1,39 - 3,49	0,001	1,16	0,64 - 2,10	0,634
INSUF. RENAL						
No	1			1		
Sí	0,96	0,51 - 1,82	0,899	1,17	0,61 - 2,25	0,641
ECV previo						
No	1			1		
Sí	1,18	0,48 - 2,92	0,724	0,72	0,29 - 1,84	0,496

SM: Síndrome metabólico; EHM: esteatohepatitis metabólica; Dm: diabetes mellitus; ECV: evento cardiovascular. Hazard ratio (HR), IC 95%CI y Wald test (p-valor) de modelos simples (HR no ajustado) y del modelo múltiple (HR ajustado).

En el modelo de regresión múltiple, además del síndrome metabólico (HR 2,16, IC del 95%: 1.09-4.23, p=0.025), la edad (HR 1.07 con IC 95% 1.0-1.10 con p < 0.001) y la obesidad (HR 2,5 IC

95% 1.46-4.27 $P < 0.001$) se asociaron con el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular.

La obesidad implicó un riesgo de ECV 2,5 veces mayor ($HR = 2,50$; $p = 0,001$). Por cada año adicional de edad, se cifró un incremento de riesgo del 7% ($HR = 1,07$; $p = 0,001$). Los pacientes de más de 60 años tenían un riesgo de desarrollar evento cardiovascular significativamente mayor (**Figura 44A y 44B**).

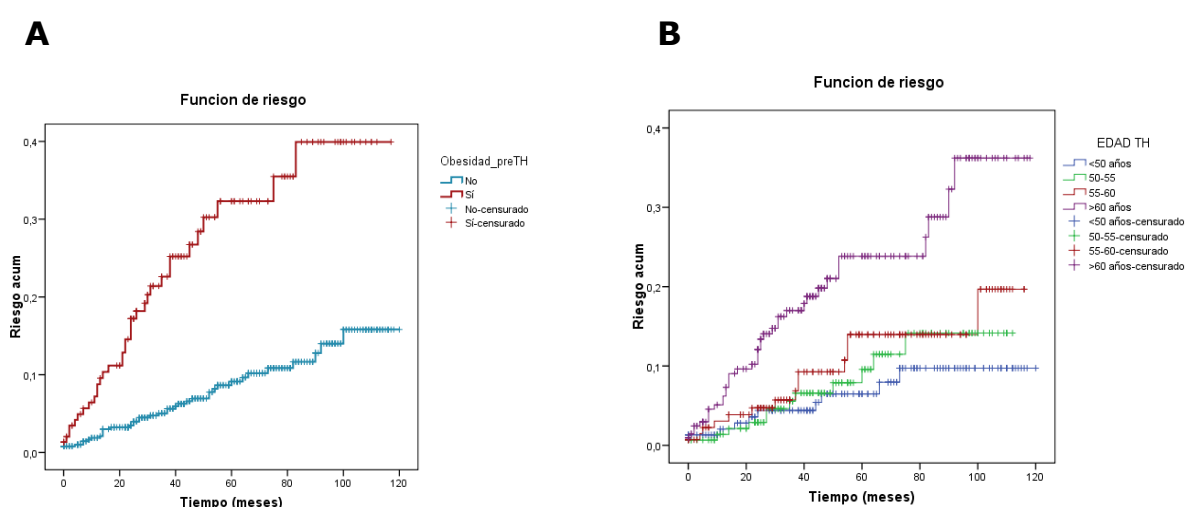


Figura 44: A) Riesgo acumulado de ECV según obesidad B) Riesgo acumulado de ECV estratificado por edad.

4.2.4.3 Impacto del síndrome metabólico en la muerte por evento cardiovascular

Se registraron un total de 14 muertes (9%) atribuibles a eventos cardiovasculares. De estos, siete pacientes experimentaron shock cardiogénico, dos fallecieron por muerte súbita de origen isquémico, dos por síndrome coronario agudo, uno por ictus hemorrágico y otro por tromboembolismo pulmonar masivo. La mayoría de los pacientes que fallecieron por eventos cardiovasculares eran hombres, con una mediana de edad de 60 años.

Las principales indicaciones de trasplante fueron hepatitis C y cirrosis relacionada con el alcohol. Es importante señalar que casi la mitad de los pacientes fallecidos por eventos cardiovasculares eran obesos ($p=0,001$) Solo un paciente con síndrome metabólico murió a causa de un evento cardiovascular.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de fallecimiento por ECV en función de la presencia de SM antes del trasplante ($p=0,505$) (**Figura 45**).

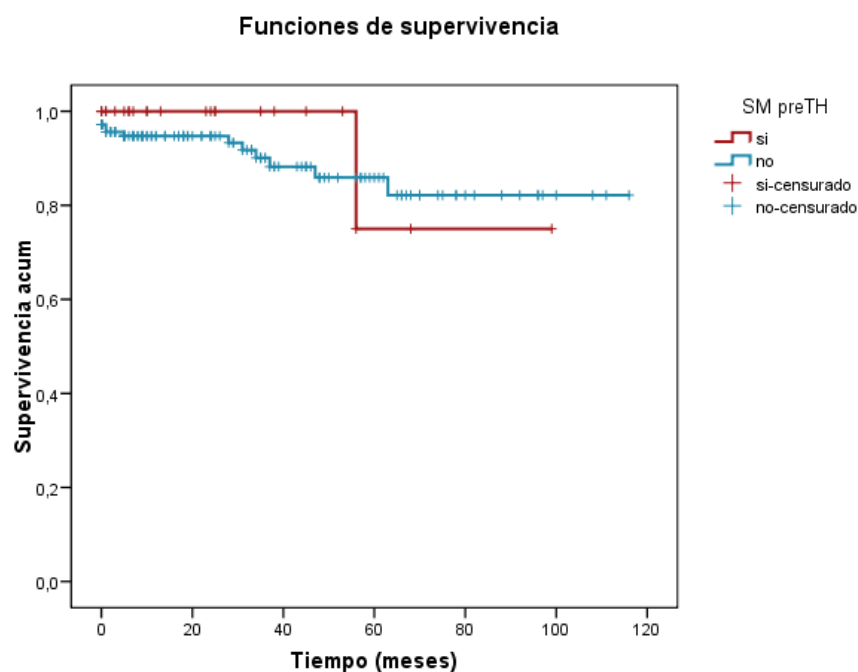


Figura 45: Probabilidad acumulada de éxitus por ECV en función de la presencia de síndrome metabólico antes del trasplante hepático.

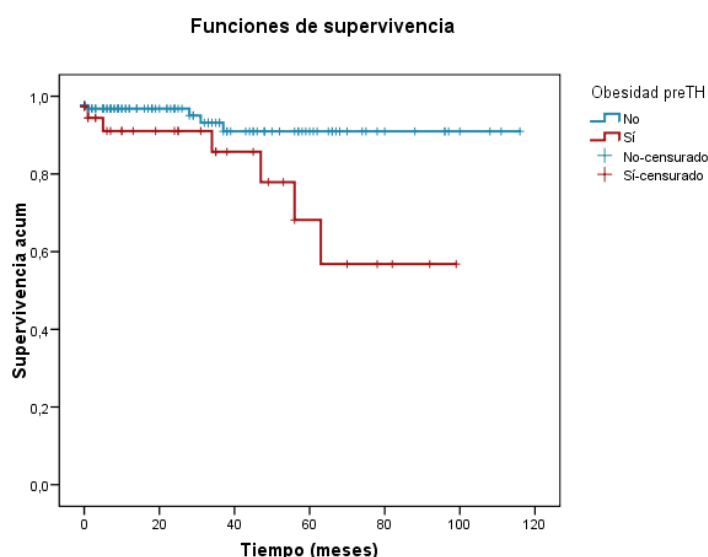
La obesidad fue el factor pronóstico determinante de muerte por ECV respecto a la muerte por otras causas tanto en el modelo simple como en el ajustado. (**Tabla 20**).

Tabla 20: Análisis de regresión de Cox del riesgo de muerte por ECV.

Modelo simple				Modelo ajustado		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
SM previo						
No	1			1		
Sí	0,51	0,07 – 3,89	0,514	0,57	0,04 – 7,75	0,571
TABACO			0,590			0,905
No	1			1		
Sí	2,15	0,26 – 17,9	0,479	1,49	0,17 – 13,3	0,720
Ex-fumador	2,87	0,35 – 23,4	0,325	1,65	0,18 – 14,9	0,658
OBESIDAD						
No	1			1		
Sí	3,22	1,13–9,20	0,029	3,68	1,15 – 11,8	0,028
DM						
No	1			1		
Sí	0,31	0,07–1,41	0,130	0,37	0,06 – 2,31	0,287

SM: síndrome metabólico; DM: diabetes mellitus. Hazard ratio (HR), IC 95%CI y Wald test (p-valor) de modelos simples (HR no ajustado) y del modelo múltiple (HR ajustado)

Los modelos simples revelan que La obesidad implica un riesgo de muerte por ECV 3,7 veces mayor (HR=3,68; p=0,028) (**Figura 46**).

**Figura 46:** Probabilidad acumulada de exitus en función de la presencia de obesidad antes del trasplante hepático.

4.2.4.4 Diagnóstico de tumores *de novo*

Un total de 53 pacientes desarrollaron un tumor *de novo* en el post- trasplante (8%) tras una mediana de seguimiento de 24 meses (11-45).

El tumor más frecuentemente diagnosticado fue la neoplasia de pulmón seguida de las neoplasias gastrointestinales y hematológicas.

En este grupo de paciente la mayoría fueron hombres con una mediana de edad de 55 años. No se encontraron diferencias en cuanto a etiologías y factores de riesgo cardiovascular al comparar con los pacientes que no desarrolló un tumor *de novo*.

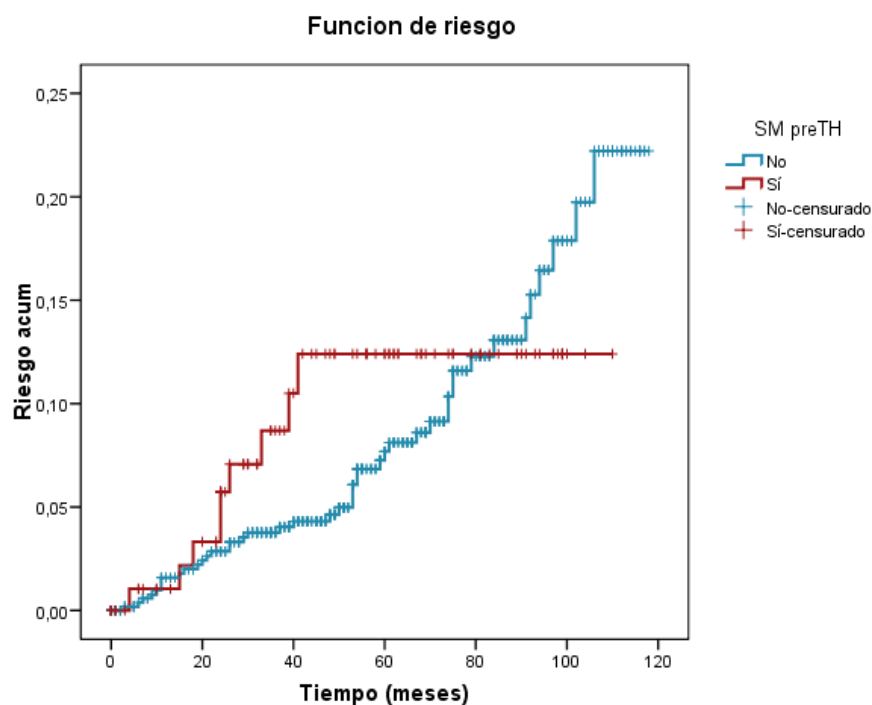
Al comparar los tipos de tumores diagnosticados en el post-trasplante según la presencia de síndrome metabólico basal, se observó que la distribución fue similar ($p=0,640$) (**Tabla 21**).

Tabla 21: Tipos de tumores *de novo* en función de la presencia de síndrome metabólico antes del trasplante.

Tumores (n=53)	NO SM pre (n=44/53)	SM pre (n=9/53)	P valor
Pulmón	12 (27 %)	4 (44%)	0.307
ORL	4 (9%)	0	1.000
Tubo digestivo	9 (21%)	2 (22%)	0.905
Linfoproliferativos	9 (21%)	1 (11%)	0.514
Piel	5 (11%)	0	0.574
Urinario	4 (9%)	2 (22%)	0.267
Ginecológico	1 (2%)	0	1.000

ORL: otorrinolaringología. Test estadístico: chi cuadrado; piel, ORL, urinario, ginecológico: test de Fisher

El riesgo acumulado de tumores *de novo* a 1, 3 y 5 años fue de 1%, 7% y 12%, respectivamente, en los pacientes con SM, y de 2%, 4% y 8% en aquellos sin SM previo al trasplante, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,486$) (**Figura 47**).



	12 meses	30 meses	60 meses	90 meses
Con SM pre-TH (n=9)	1%	7%	12%	14%
Sin SM pre-TH (n=44)	2%	4%	8%	12%

Figura 47: Riesgo acumulado de tumor de novo en función de la presencia de síndrome metabólico.

El estudio de riesgos proporcionales de Cox mostró en los modelos simples una ausencia de relación entre la presencia de SM pretrasplante y el desarrollo de un tumor de novo post-trasplante ($p=0,487$). Las mujeres presentan un riesgo aproximadamente un 50% menor de desarrollar tumores en comparación con los hombres ($HR=0,48$; $p=0,088$). No se identificaron variables independientes asociadas al desarrollo de tumores durante el seguimiento post-trasplante (**Tabla 22**).

Tabla 22: Análisis de regresión de Cox del riesgo de tumor *de novo*.

Modelo simple				Modelo ajustado		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
SM previo						
No	1			1		
Sí	1.29	0.63 – 2.65	0.487	0.83	0.33 – 2.12	0.698
EDAD	1.01	0.98 – 1.04	0.601	1.0	0.97 – 1.04	0.926
SEXO						
Hombre	1			1		
Mujer	0.48	0.20 – 1.12	0.088	0.49	0.20 – 1.17	0.109
TABACO			0.723			0.964
No	1			1		
Sí	1.01	0.48 – 2.12	0.978	0.92	0.43 – 2.00	0.842
Exfumador	1.26	0.69 – 2.30	0.448	1.03	0.55 – 1.94	0.930
ALCOHOL						
No	1			1		
Sí	1.21	0.68 – 2.13	0.516	1.05	0.58 – 1.92	0.862
OBESIDAD						
No	1			1		
Sí	1.17	0.62 – 2.18	0.633	1.15	0.56 – 2.35	0.712

Hazard ratio (HR), IC 95%CI y Wald test (p-valor) de modelos simples (HR no ajustado) y del modelo múltiple (HR ajustado).

4.3 Comparación de los resultados en los tres grupos siguientes: SM pre-trasplante y post-TH, sin SM y SM *de novo*

En esta sección se analizan los mismos objetivos, incluyendo la supervivencia, eventos cardiovasculares y el desarrollo de tumores *de novo*, comparando tres grupos de pacientes:

- Pacientes con SM previo al trasplante que lo mantienen al año post-trasplante.

- Pacientes que no presentaron SM ni antes ni después del trasplante hepático.
- Pacientes que no tenían SM antes del TH y lo desarrollan posteriormente (SM *de novo*).

De los 578 pacientes vivos al año post-trasplante, 76 (13%) presentaban SM tanto antes como después del trasplante, 415 (72%) no lo presentaron en ningún momento, y 74 (13%) desarrollaron SM *de novo*. Solo el 2% (13 pacientes) tenía un SM antes del TH sin persistir tras el TH (**Figura 48**).

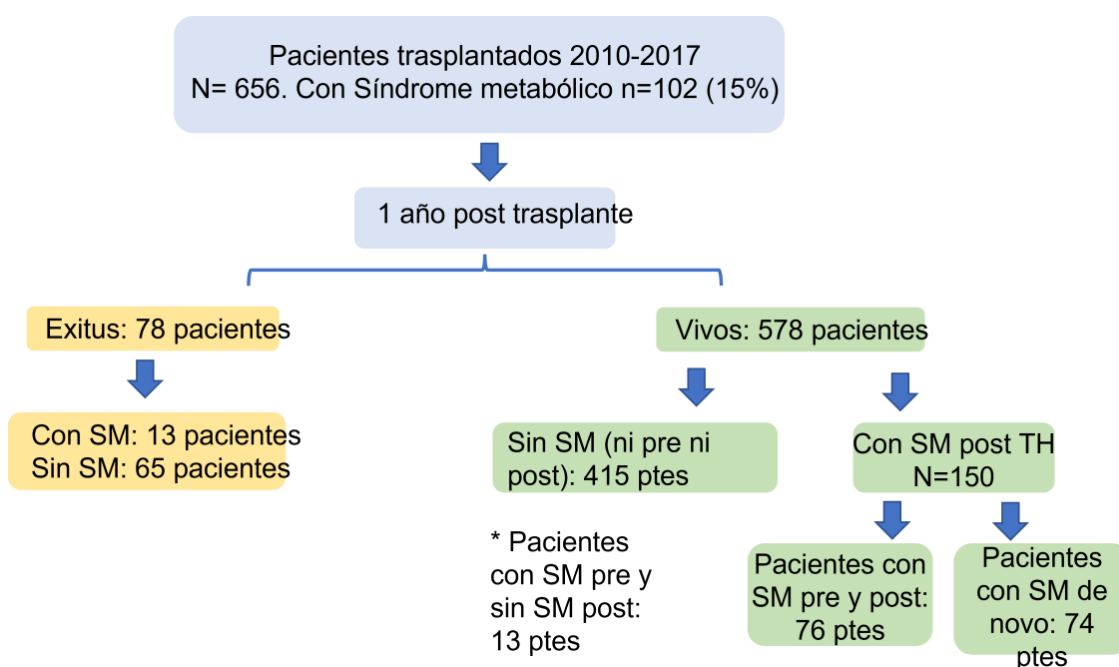
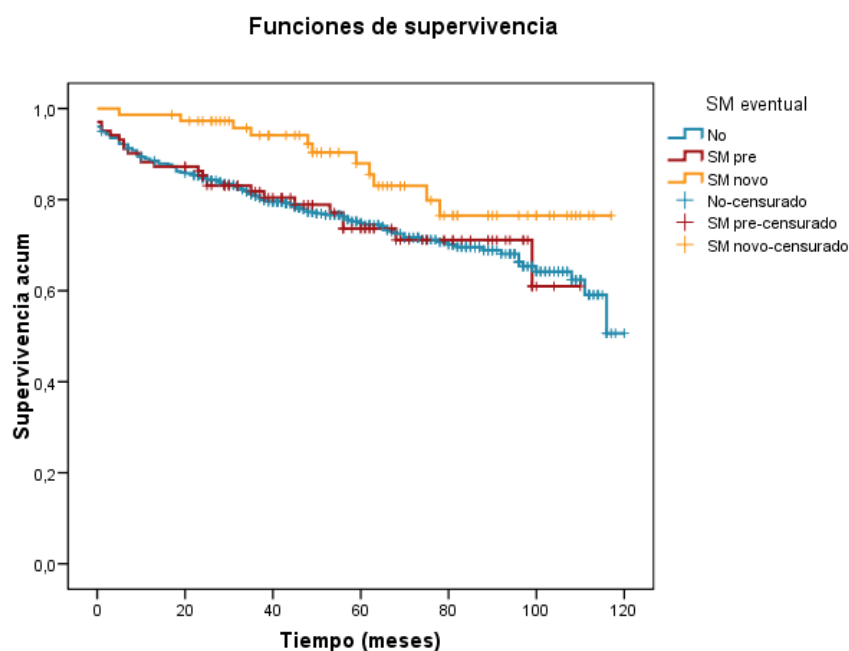


Figura 48: Distribución de pacientes en función de la presencia de síndrome metabólico.

4.3.1 Supervivencia

La supervivencia a 1, 3 y 5 años en los pacientes sin SM ni antes ni después del trasplante fue del 88%, 83% y 74%, respectivamente. En aquellos con SM pre-trasplante, las tasas fueron de 88%, 83% y 73%, mientras que fueron del 99%, 97% y 88%, respectivamente, en los pacientes que desarrollaron SM *de novo* (**Figura 49**), existiendo

una tendencia hacia una menor supervivencia en los pacientes con SM pre-trasplante ($p = 0,071$).



	12 meses	30 meses	60 meses	90 meses
Con SM pre-TH (n=76)	88%	83%	73%	71%
Sin SM pre-TH (n=415)	88%	83%	74%	69%
SM de novo (n=74)	99%	97%	88%	76%

Figura 49: Supervivencia acumulada al comparar los tres grupos de pacientes: presencia de síndrome metabólico pre y post-trasplante, ausencia de síndrome metabólico pre-trasplante, síndrome metabólico *de novo*.

La presencia de SM pre-trasplante, hepatocarcinoma, insuficiencia renal y DM determinaron un mayor riesgo de muerte (**Tabla 23**).

Los pacientes que desarrollaron SM *de novo* presentaron un menor riesgo de mortalidad en comparación con los otros dos grupos ($p=0,003$). Aquellos con diagnóstico de hepatocarcinoma tuvieron un 60% mayor riesgo de muerte ($HR=1,60$; $p=0,012$). La insuficiencia renal pre-trasplante se asoció con un riesgo de mortalidad casi tres veces mayor en comparación con la ausencia de esta condición

(HR=2,87; $p<0,001$). Asimismo, el diagnóstico de DM pre-trasplante incrementó significativamente el riesgo de muerte (HR=2,06; $p<0,001$) (**Tabla 23**).

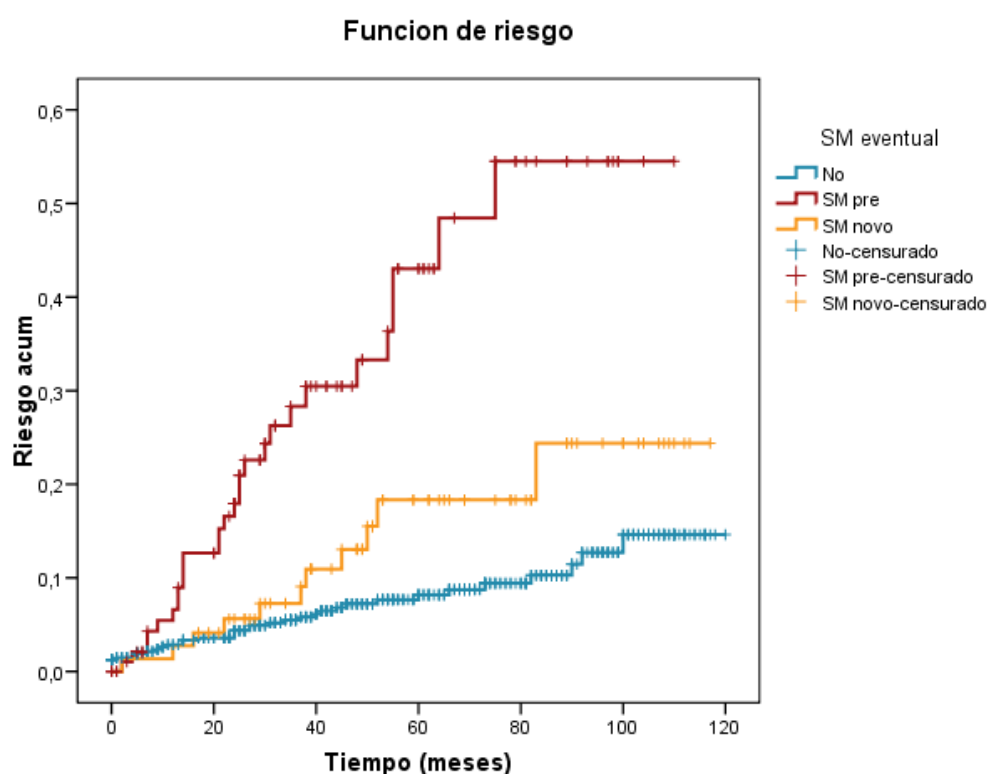
Tabla 23: Análisis de regresión de Cox del riesgo de muerte en función de la presencia de síndrome metabólico y otras variables pre-TH.

	Modelo simple			Modelo ajustado		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
SM			0,081			0,002
No	1			1		
Pre-TH	1,3	0,65 – 1,53	0,975	1,3	0,26 – 0,84	0,07
De Novo	0,50	0,27 – 0,92	0,026	0,38	0,20 – 0,72	0,003
EDAD	1,00	0,98 – 1,02	0,951	0,98	0,97 – 1,00	0,050
SEXO						
Hombre	1			1		
Mujer	1,01	0,70 – 1,46	0,948	1,03	0,69 – 1,52	0,901
MELD TH	0,98	0,96 – 1,01	0,206	0,98	0,96 – 1,01	0,243
CHC						
No	1			1		
Sí	1,47	1,09 – 2,00	0,013	1,60	1,11 – 2,31	0,012
EHMET						
No	1			1		
Sí	1,32	0,72 – 2,43	0,376	1,49	0,77 – 2,88	0,237
ALCOHOL						
No	1			1		
Sí	1,17	0,85 – 1,62	0,329	1,26	0,89 – 1,78	0,198
INSUF.RE NAL						
No	1			1		
Sí	2,48	1,79 – 3,45	<0,001	2,87	2,03 – 4,04	<0,001
OBESIDAD						
No	1			1		
Sí	1,05	0,73 – 1,50	0,804	1,38	0,89 – 2,13	0,150
DM						
No	1			1		
Sí	1,58	1,15 – 2,18	0,005	2,06	1,41 – 3,02	<0,001

MELD: Model for End Stage Liver Disease; CHC: carcinoma hepatocelular, EHM: esteatohepatitis metabólica, DM: diabetes mellitus. Hazard ratio (HR), IC 95% (intervalo de confianza) y Wald test (p-valor) de modelos simples (HR no ajustado) y del modelo múltiple (HR ajustado).

4.3.2 Eventos cardiovasculares

La probabilidad acumulada de desarrollar eventos cardiovasculares a 1, 3 y 5 años en los tres grupos fue 3%, 5% y 8%, respectivamente en los pacientes que no presentaron SM ni antes ni después del trasplante, del 7%, 22% y 35% los en los pacientes con SM tanto antes como después del trasplante, y de 3%, 7% y 17%, en los pacientes que desarrollaron SM *de novo* (**Figura 50**), con diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p < 0,001$, test de Log-rank



	12 meses	30 meses	60 meses	90 meses
Sin SM pre-TH (n=415)	3%	5%	8%	11%
Con SM pre-TH(n=76)	7%	22%	35%	42%
SM <i>de novo</i> (n=74)	3%	7%	17%	19%

Figura 50: Probabilidad acumulada de ECV en los tres grupos: presencia de síndrome metabólico pre y post-trasplante, ausencia de síndrome metabólico pre-trasplante, síndrome metabólico de novo.

En el modelo univariante, el SM (pre-trasplante) se asoció significativamente con un mayor riesgo de ECV ($p < 0,001$). La edad, obesidad y DM también mostraron asociaciones significativas.

En el modelo multivariante, la obesidad y la edad se mantuvieron como las variables significativamente asociadas al riesgo de eventos cardiovasculares (**Tabla 24**). El SM pre-trasplante también mostró una asociación cercana al límite de la significancia. Los pacientes con SM pre-trasplante presentaron un riesgo más del doble de desarrollar eventos cardiovasculares en comparación con los otros dos grupos (HR = 2,47; IC 95%: 0,68–2,89; $p = 0,016$). La obesidad se asoció con un riesgo de ECV 2,3 veces mayor (133%) en comparación con los pacientes sin obesidad (HR = 2,33; $p = 0,003$). Finalmente, se estimó un incremento del riesgo del 7% por cada año adicional de edad (HR = 1,07; $p = 0,001$).

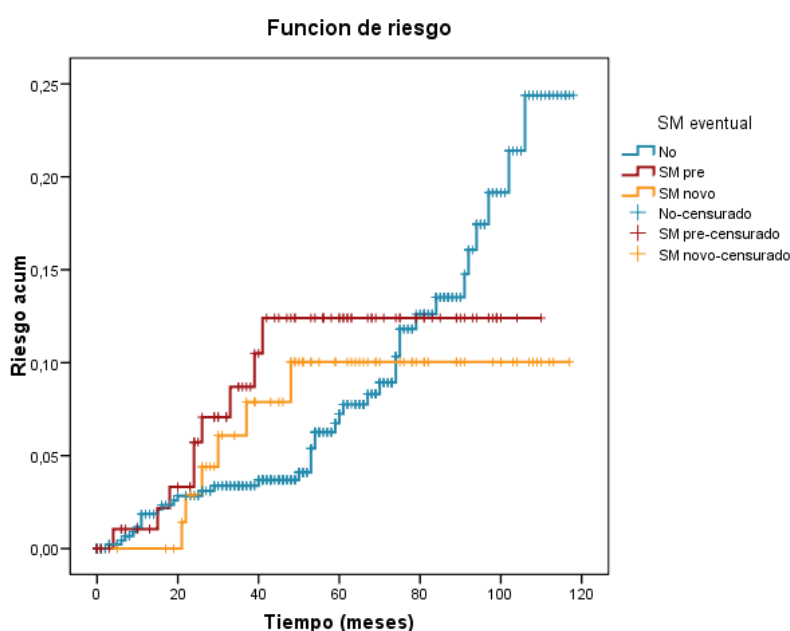
Tabla 24: Análisis de regresión de Cox del riesgo de ECV en función de la presencia del SM y otras variables pre-TH.

	Modelo simple			Modelo ajustado		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
SM			<0,001			0,054
No	1			1		
Pre-TH	4,63	2,82 – 7,61	<0,001	2,47	1,19 – 5,14	0,016
<i>De Novo</i>	1,82	0,93 – 3,58	0,082	1,40	0,68 – 2,89	0,364
EDAD	1,06	1,03 – 1,09	<0,001	1,07	1,03 – 1,10	<0,001
SEXO						
Hombre	1			1		
Mujer	0,69	0,37 – 1,29	0,247	0,70	0,37 – 1,35	0,288
EHM						
No	1			1		
Sí	1,98	0,91 – 4,33	0,085	0,78	0,33 – 1,85	0,575
TABACO			0,363			0,614
No	1			1		
Sí	1,28	0,69 – 2,39	0,438	1,38	0,70 – 2,72	0,357
Ex-fumador	1,44	0,87 – 2,39	0,159	1,23	0,71 – 2,13	0,454
ALCOHOL						
No	1			1		
Sí	1,06	0,65 – 1,74	0,804	0,66	0,39 – 1,14	0,140
OBESIDAD						
No	1			1		
Sí	3,43	2,18 – 5,41	<0,001	2,33	1,34 – 4,05	0,003
DM						
No	1			1		
Sí	2,20	1,39 – 3,49	0,001	1,09	0,59 – 2,00	0,784
INSUF.RENAL						
No	1			1		
Sí	0,96	0,51 – 1,82	0,899	1,17	0,61 – 2,25	0,634
ECV previo						
No	1			1		
Sí	1,18	0,48 – 2,92	0,724	0,75	0,29 – 1,91	0,545

SM: síndrome metabólico; EHM: enfermedad hepática metabólica; DM: diabetes mellitus; ECV: evento cardiovascular. Hazard ratio (HR), IC 95% (intervalo de confianza) y Wald test (p-valor) de modelos simples (HR no ajustado) y del modelo múltiple (HR ajustado).

4.3.3 Aparición de tumores

El riesgo acumulado de desarrollo de tumores a 1, 3 y 5 años fue del 2%, 4% y 7%, respectivamente en los pacientes que no presentaron SM ni antes ni después del trasplante, del 1%, 7% y 12% en los pacientes con SM tanto antes como después del trasplante, y del 0%, 6% y 10% en los pacientes que desarrollaron SM *de novo*, (**Figura 59**) sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,774$)



	12 meses	30 meses	60 meses	90 meses
Sin SM pre-TH (n=415)	2%	4%	7%	13%
Con SM pre-TH (n=76)	1%	7%	12%	14%
SM <i>de novo</i> (n=74)	0%	6%	10%	10%

Figura 51: Riesgo acumulado de tumor en los tres grupos: presencia de síndrome metabólico pre y post-trasplante, ausencia de síndrome metabólico pre-trasplante, síndrome metabólico *de novo*.

La presencia de SM no influyó de manera sustancial en el riesgo de desarrollar tumores ($p = 0,775$). En el modelo multivariante no se identificaron variables significativamente asociadas al desarrollo de tumores. De manera similar al análisis previo, únicamente se observó

una tendencia hacia un menor riesgo en mujeres ($p = 0,08$) (**Tabla 25**).

Tabla 25: Análisis de regresión de Cox del riesgo de tumor en función de la presencia del SM y otras variables pre-TH.

Modelo simple				Modelo ajustado		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
SM			0,775			0,817
No	1			1		
Pre-TH	1,28	0,62 – 2,65	0,510	0,77	0,29 – 2,06	0,600
De Novo	0,93	0,39 – 2,20	0,868	0,80	0,32 – 1,96	0,619
EDAD	1,01	0,98 – 1,04	0,601	1,00	0,97 – 1,04	0,924
SEXO						
Hombre	1			1		
Mujer	0,48	0,20 – 1,12	0,088	0,49	0,20 – 1,17	0,108
TABACO			0,723			0,969
No	1			1		
Sí	1,01	0,48 – 2,12	0,978	0,92	0,43 – 2,00	0,847
Exfumador	1,26	0,69 – 2,30	0,448	1,02	0,54 – 1,92	0,943
ALCOHOL						
No	1			1		
Sí	1,21	0,68 – 2,13	0,516	1,06	0,58 – 1,93	0,847
OBESIDAD						
No	1			1		
Sí	1,17	0,62 – 2,18	0,633	1,21	0,57 – 2,55	0,626
DM						
No	1			1		
Sí	1,61	0,91 – 2,84	0,103	1,69	0,85 – 3,39	0,133

SM: síndrome metabólico; DM: diabetes mellitus. Hazard ratio (HR), IC 95% (intervalo de confianza) y Wald test (p-valor) de modelos simples (HR no ajustado) y del modelo múltiple (HR ajustado).

4.4 Estudio del papel de biomarcadores de daño endotelial en el riesgo cardiovascular post-trasplante

El objetivo 3 se enfoca en evaluar la utilidad de los biomarcadores basales de daño endotelial para predecir un alto riesgo cardiovascular post-trasplante. Para ello, se analizó el plasma del día cero en un total de 125 pacientes con cirrosis entre 2014 y 2017. La cohorte incluyó 98 hombres (78,4%) y 27 mujeres (21,6%), con una edad media de 56,4 $\pm$ 8,3 años, en un rango de 25 a 70 años.

La etiología más común de la cirrosis fue la hepatitis C (36%), seguida por el alcohol (25,6%). La mayoría de los pacientes presentaba enfermedad hepática avanzada (MELD 15), y más de la mitad tenía hepatocarcinoma pre-trasplante. Todas estas variables se detallan en la **Tabla 26**.

Tabla 26. Perfil demográfico y clínico de los pacientes antes del trasplante hepático.

Variables pre-TH	N=125
Sexo	
- hombre	98 (78%)
- Mujer	27 (22%)
Edad (media/DE)	56,4 $\pm$ 8.3
Etiología	
- VHC	45 (36%)
- Alcohol	32 (25%)
- EHMET	8 (6%)
- Mixtas	18 (14%)
- Otras	22 (19%)
MELD	15,7 $\pm$ 6.7
CHILD	
-A	39 (31.2)
-B	48 (38,4 %)
-C	38 (30,4 %)
Hepatocarcinoma	
- Si	65 (52 %)
- No	60 (48 %)

DE: desviación estándar; VHC: virus de la hepatitis C, EHM: esteatohepatitis metabólica; MELD; Model for End Stage Liver Disease.

De los pacientes incluidos (pacientes de bajo riesgo), ninguno cumplía criterios de síndrome metabólico ni Framingham de >10%. La **Tabla 27** recoge factores de riesgo individuales.

Tabla 27: Factores de riesgo cardiovascular antes del trasplante hepático.

Variable	N=125
Hipertensión arterial	26 (20 %)
Diabetes mellitus	24 (19 %)
Dislipemia	9 (7,2 %)
Obesidad	22 (17 %)
Insuficiencia renal	14 (11%)
Tabaco	19 (15 %)

4.4.1 Perfil post-trasplante y nivel de riesgo cardiovascular post- trasplante

De los 125 pacientes analizados, el 33,6% (n=42) fue clasificado como alto riesgo cardiovascular al año del trasplante, es decir, cumplía criterios de SM junto a un Framingham medio-alto (>10%) y había desarrollado un ECV (**Figura 52**).

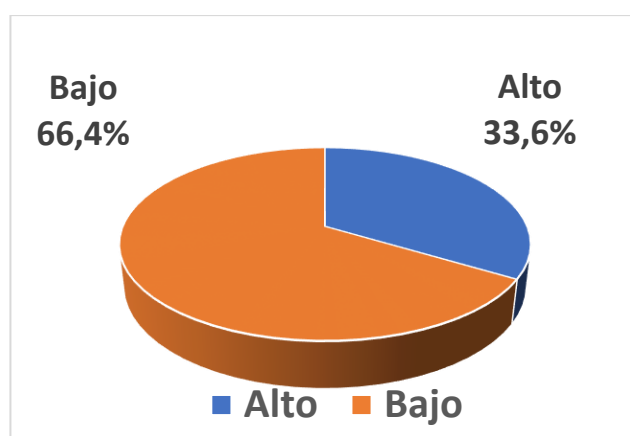


Figura 52: Distribución de pacientes según riesgo cardiovascular al año del trasplante.

La mayoría de los pacientes en ambos grupos fueron hombres con una mediana de edad de 59 años en el grupo de alto riesgo, y 56 años en el de bajo riesgo. La etiología más frecuente en ambos grupos fue la hepatitis C seguida del alcohol. La mayoría de los pacientes tenía una hepatopatía avanzada. Al comparar las características basales de ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En la **Tabla 28** se recogen los factores de riesgo cardiovascular en el grupo de alto y bajo riesgo. En el grupo de alto riesgo, se observaron pacientes con mayor tasa de comorbilidades ($p < 0.05$)

Tabla 28: Factores de riesgo cardiovascular antes del trasplante en función del riesgo cardiovascular post-trasplante.

Variables pre-TH	Riesgo cardiovascular		P valor
	Alto (n=42/125)	Bajo (n=83/125)	
HTA	13 (31%)	12 (15%)	0,023
Diabetes	16 (38%)	8 (9%)	0,001
Dislipemia	5 (12%)	4 (5%)	0,089
Obesidad	11 (26%)	11 (13%)	0,05
Insuficiencia renal	4 (9%)	10 (12%)	0,41
Tabaco	10 (24%)	9 (11%)	0,03

HTA: hipertensión arterial. Test estadístico: chi cuadrado

4.4.2 Asociación de variables clínicas con predicción de riesgo cardiovascular post-trasplante

Se estimaron modelos de regresión logística simple para evaluar la asociación entre el riesgo cardiovascular y las variables basales y

factores cardiovasculares analizados (**Tabla 29**). Se encontró que la edad al tuvo un impacto en la probabilidad de desarrollar un alto riesgo cardiovascular (OR = 1,06; $p = 0,025$).

El diagnóstico de DM pre-trasplante fue la condición más relevante con relación a la probabilidad de alto riesgo cardiovascular, con un riesgo casi seis veces mayor en comparación con los no diabéticos (OR = 5,77; $p < 0,001$). La HTA también se asoció de manera significativa con la clasificación de alto riesgo (OR = 2,41; $p = 0,05$).

Se observó una tendencia significativa con relación a la obesidad (OR = 2,32; $p = 0,078$), con pacientes obesos presentando 2,3 veces más probabilidad de ser clasificados en el grupo de alto riesgo en comparación con aquellos con normopeso.

Por último, el consumo de tabaco también se identificó como un factor pronóstico desfavorable en cuanto a la probabilidad de desarrollar un alto riesgo cardiovascular, con los fumadores teniendo un incremento de 2,5 veces en esa probabilidad (OR = 2,57; $p = 0,062$). (**Tabla 29**).

Tabla 29: Asociación entre Riesgo cardiovascular (alto/bajo) y variables basales pre-TH.

	RIESGO		OR	IC 95%	p-valor
N	Bajo	Alto			
SEXO	83 (66,4)	42 (33,6)			
Hombre	64 (77,1)	34 (81,0)	1		
Mujer	19 (22,9)	8 (19,0)	0,79	0,31-2,00	0,622
EDAD TH	55,2 ± 9,0	58,9 ± 6,2	1,06	1,01-1,12	0,025
ETIOLOGÍA					
VHC	31 (37,3)	14 (33,3)	1		0,576
Alcohol	18 (21,7)	14 (33,3)	1,72	0,67-4,42	0,258
EHMET	6 (7,2)	2 (4,8)	0,74	0,13-4,12	0,729
EHMET+ Alcohol	1 (1,2)	3 (7,1)	6,64	0,63-69,6	0,114
VHC+ Alcohol	8 (9,6)	6 (14,3)	1,66	0,48-5,70	0,420
MELD	16,1 ± 6,6	14,9 ± 6,8	0,97	0,92-1,03	0,335
CHILD					0,897
A	25 (30,1)	14 (33,3)	1		
B	33 (39,8)	15 (35,7)	0,81	0,33-1,99	0,648
C	25 (30,1)	13 (31,0)	0,93	0,36-2,37	0,877
CHC					
No	47 (56,6)	18 (42,9)	1		
Sí	36 (43,4)	24 (57,1)	1,74	0,82-3,68	0,147
HTA pre-TH					
No	70 (84,3)	29 (69,0)	1		
Sí	13 (15,7)	13 (31,0)	2,41	1,00-5,83	0,050
DM pre-TH					
No	75 (90,4)	26 (61,9)	1		
Sí	8 (9,6)	16 (38,1)	5,77	2,21-15,0	<0,001
DL pre-TH					
No	79 (95,2)	37 (88,1)	1		
Sí	4 (4,8)	5 (11,9)	2,67	0,68-10,5	0,161
Obesidad pre					
No	72 (86,7)	31 (73,8)	1		
Sí	11 (13,3)	11 (26,2)	2,32	0,91-5,92	0,078
Insuf renal pre-TH					
No	73 (88,0)	38 (90,5)	1		
Sí	10 (12,0)	4 (9,5)	0,77	0,23-2,61	0,768
Tabaco pre-TH					
No	74 (89,2)	32 (76,2)	1		
Sí	9 (10,8)	10 (23,8)	2,57	0,95-6,93	0,062

VHC: virus de la hepatitis C, EHM: esteatohepatitis metabólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease, CHC: carcinoma hepatocelular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; OR: odds ratio IC: intervalo de confianza; *p<0.05.

4.4.3 Descripción de los biomarcadores utilizados

Tras realizar una revisión bibliográfica sobre los biomarcadores asociados al riesgo cardiovascular, se seleccionaron los siguientes: Lp-PLA2, adiponectina, vCAM1, IL-6, TNF alfa y pro-BNP. En la Tabla 30 se presentan la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) de todos los pacientes incluidos.

La **Tabla 30** muestra las concentraciones de los biomarcadores de los pacientes incluidos.

Los biomarcadores que mostraron la mayor tasa de alteración por encima de los valores normales en comparación con la población general fueron Lp-PLA2, adiponectina y vCAM1 ($p < 0.05$).

Tabla 30: Biomarcadores pre-trasplante de los candidatos a TH.

N=125	Mediana (RIQ)
Lp-PLA2 ng/ml	170.1 (107.4-262.2)
ADIPONECTINA µg/ml	10.0 (4.8-22.3)
VCAM1 ng/ml	356.1 (170.2-711.6)
IL6 pg/ml	25.5 (15.0-59.8)
TNFα pg/ml	5.94 (3.86-6.70)
Pro-BNP pg/ml	35.7 (14.9-80.4)

RIQ: rango intercuartílico. Test estadístico: t-student

Al comparar cuantitativamente las concentraciones de los biomarcadores entre pacientes de alto y bajo riesgo cardiovascular post trasplante no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 31**). Se observó una tendencia a encontrar concentraciones más altas de Lp-PLA2 ($p=0,06$) en el grupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Tabla 31: Concentración de biomarcadores en el pre-trasplante según el riesgo cardiovascular post-trasplante.

Biomarcadores	Riesgo alto N=42	Riesgo bajo N=83	p- valor
Lp-PLA2 ng/ml	191,1 (147,3-266,2)	153,4 (100,5-235,7)	0,068
Adiponectina µg/ml	9,22 (4,72-15,2)	10,1 (5,42-33,9)	0,226
VCAM1 ng/ml	356,8 (168,9-684,9)	356,1 (170,2-720,3)	0,750
IL6 pg/ml	22,9 (14,9-59,9)	27,3 (15,0-59,8)	0,942
TNFα pg/ml	6,07 (3,85-6,67)	5,93 (3,87-6,74)	0,992
Pro-BNP pg/ml	28,3 (11,7-51,8)	44,3 (15,1-103,1)	0,065

Test estadístico: t de student

4.4.4 Relación entre biomarcadores y perfil pre-trasplante de los pacientes

Se buscaron asociaciones entre las variables basales y la concentración de los biomarcadores analizados. El análisis reveló que, en general, la función hepática, representada por los índices MELD y CHILD, influye de manera estadísticamente significativa en las concentraciones de todos los biomarcadores, excepto en el caso de VCAM1 y TNF alfa.

Las correlaciones observadas fueron de magnitud débil a moderada, todas en dirección positiva, indicando que una peor función hepática se asocia con niveles más elevados de los biomarcadores. Las correlaciones más intensas se registraron para Lp-PLA2 y pro-BNP, como lo evidencian los coeficientes de correlación r presentados en la **Tabla 32.**

Tabla 32. Asociación entre biomarcadores y perfil del paciente antes del trasplante.

	Sexo	Edad	Etiología	MELD	CHILD
Lp-PLA2 ng/ml	0,525	r=0,04 p=0,646	0,290	r=0,43; p<0,001	0,001
ADIPNECTINA µg/ml	0,746	r= 0,02 p=0,870	0,599	r=0,28; p=0,001	0,002
VCAM1 ng/ml	0,714	r=0,02 p=0,870	1,000	r=-0,09; p=0,319	0,643
IL6 pg/ml	0,760	r= 0,08 p=0,405	0,303	r=0,28; p=0,002	0,011
TNFα pg/ml	0,988	r= 0,25; p=0,006	0,013	r=-0,03; p=0,727	0,247
Pro-BNP pg/ml	0,947	r=0,07; p=0,441	1,000	r=0,37; p<0,001	0,001

Test estadísticos: test de Mann-Whitney (sexo, HCC), Kruskal-Wallis (etiología, CHILD) y correlación r de Spearman (edad, MELD).

Las correlaciones entre biomarcadores, como Lp-PLA2, adiponectina, IL-6 y pro-BNP, y la función hepática según el índice MELD se ilustran en la Figura 53, donde se observa que a medida que la puntuación MELD aumenta, también lo hace la concentración de estos biomarcadores.

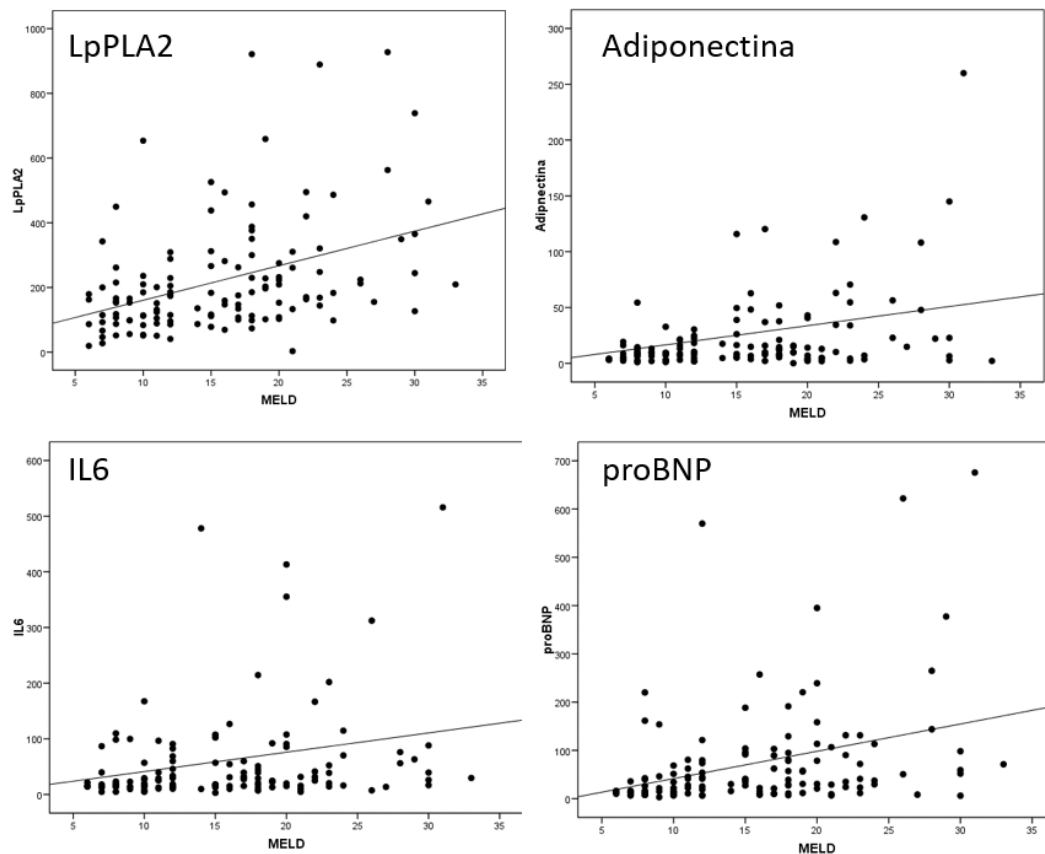


Figura 53: Relación de la concentración de biomarcadores según MELD.

Asimismo, la clasificación según el sistema de Child mostró una relación significativa con las concentraciones de biomarcadores como Lp-PLA2, adiponectina, pro-BNP e IL-6. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del grado de disfunción hepática, evidenciándose un incremento en la concentración de biomarcadores en función de la clasificación de Child-Pugh.

La edad mostró una correlación inversa con la concentración de TNF alfa ($p = 0,006$). Aunque la correlación fue de magnitud débil, resultó estadísticamente significativa. Los niveles de TNF alfa disminuyeron a medida que aumentaba la edad del paciente.

La etiología también se relacionó con las concentraciones de TNF α . Las concentraciones de este biomarcador fueron más elevadas en los pacientes con cirrosis por EHM ($p=0,013$) (**Figura 54**).

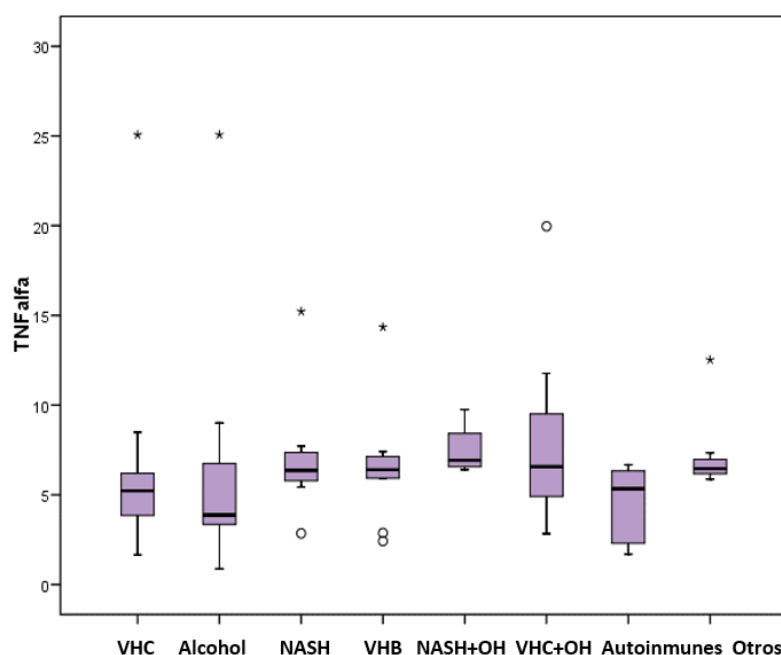


Figura 54: Distribución de la concentración de biomarcadores según etiología de cirrosis.

Se realizó un análisis para relacionar la concentración de biomarcadores según factores de riesgo cardiovascular basales. El pro-BNP mostró una distribución diferente (valores más altos) en los pacientes hipertensos y en los fumadores, con significación estadística.

4.4.5. Biomarcadores como predictores de riesgo cardiovascular en el post-trasplante

Al analizar la asociación entre el riesgo cardiovascular (alto/bajo) en el post-trasplante, evaluado a un año (definido por una puntuación de Framingham >10 , así como el cumplimiento de criterios de SM o desarrollo de ECV) y los biomarcadores basales, no se encontraron resultados con significación estadística. Sin embargo, se observó una tendencia hacia una mayor concentración de Lp-PLA2 y pro-BNP ($p < 0,1$). En el caso de Lp-PLA2, un aumento de una unidad en el logaritmo de Lp-PLA2 se asocia con un incremento casi tres veces en la

probabilidad de ser clasificado como de alto riesgo (HR = 2,8; IC 95%: 0,85-9,34; p = 0,08) (**Tabla 33**).

Tabla 33: Asociación entre Riesgo cardiovascular (alto/bajo) y biomarcadores (log).

	RIESGO		OR	IC 95%	p- valor
	Bajo	Alto			
n	N 83 (66,4)	42 (33,6)			
Lp-PLA2 (ng/ml)	153,4 (100,5-235,7)	191,1 (147,3-266,2)	2,8	0,85-9,34	0,08
Adiponectina µg/ml	10,1 (5,4-33,9)	9,22 (4,72-15,2)	0,66	0,33-1,34	0,252
VCAM1 ng/ml	356,1 (170,2-720,3)	356,8 (168,9-684,9)	1,05	0,52-2,15	0,889
IL6 pg/ml	27,3 (15,0-59,8)	22,9 (14,9-59,9)	1,24	0,56-2,77	0,594
TNFα pg/ml	5,93 (3,87-6,74)	6,07 (3,85-6,67)	1,46	0,32-6,62	0,621
Pro-BNP pg/ml	44,3 (15,1-103,1)	28,3 (11,7-51,8)	0,52	0,24-1,13	0,097

Estadística: modelo de regresión logística binaria simple. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. P-valor 0.05.

Las concentraciones de Lp-PLA2 fueron más altas en los pacientes de alto riesgo cardiovascular post trasplante (p=0,06) (**Figura 55**).

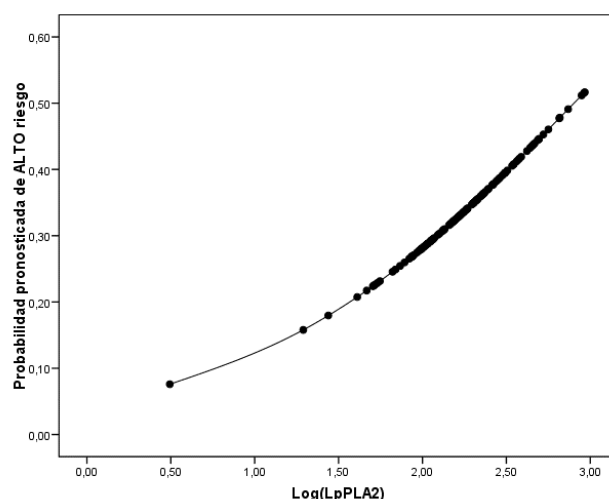


Figura 55: Probabilidad de tener un riesgo CV post-trasplante según el logaritmo de la concentración de Lp-PLA2.

En el modelo multivariable que incluyó las posibles variables predictoras identificadas como significativas para alto riesgo cardiovascular post-trasplante (edad, diabetes, obesidad, tabaquismo y log (Lp-PLA2).

La diabetes fue la variable más fuertemente asociada con riesgo cardiovascular elevado ($p=0.001$). Los pacientes con diabetes tienen más de nueve veces mayor riesgo de ser clasificados como de alto riesgo en comparación con los no diabéticos ($OR = 9,30$; $p < 0,001$). A su vez, los pacientes obesos tienen más de cuatro veces más probabilidades de ser clasificados en la categoría de alto riesgo que aquellos con un peso normal. Los fumadores experimentan un incremento de 5,5 veces en esa probabilidad. Por cada año adicional de edad, la probabilidad de ser clasificado como de alto riesgo tras el TH aumenta en un 8% ($OR = 1,08$; $p = 0,035$).

Entre los biomarcadores, se observó que un aumento de una unidad en el log(Lp-PLA2) o, de manera equivalente, multiplicar esta concentración por 10, incrementa seis veces ($OR = 5,79$) la probabilidad de tener alto riesgo CV post-trasplante. (**Tabla 34**)

Tabla 34: Asociación entre riesgo cardiovascular (alto/bajo) y variables pre-TH.

	RIESGO		OR	IC 95%	p-valor
	Bajo	Alto			
n	83 (66,4)	42 (33,6)			
EDAD TH	55,2 ± 9,0	58,9 ± 6,2	1,08	1,01-1,16	0,035
DM pre					
No	75 (90,4)	26 (61,9)	1		
Sí	8 (9,6)	16 (38,1)	9,30	3,01-28,7	<0,001
OBESIDAD pre					
No	72 (86,7)	31 (73,8)	1		
Sí	11 (13,3)	11 (26,2)	4,38	1,47-13,1	0,008
TABACO					
No	74 (89,2)	32 (76,2)	1		
Sí	9 (10,8)	10 (23,8)	5,54	1,60-19,2	0,007
Lp-PLA2	153,4	191,1 (147,3-	5,79	1,23-27,3	0,026
ng/ml	(100,5-235,7)	266,2)			

Estadística: Modelos de regresión logística binaria múltiple. OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza. P-valor<0.05.

Con todos estos resultados se ha establecido una ecuación a partir del modelo logístico que corresponde a la expresión:

$$\frac{p}{1-p} = 0,000042 \times 1,08^{\text{edad}} \times 9,30^{\text{DM}} \times 4,38^{\text{obesidad}} \times 5,54^{\text{tabaco}} \times 5,79^{\log(\text{LpPLA2})}$$

Si $p > 0,5$ se predecirá como paciente con riesgo alto de desarrollar ECV post-trasplante y si $p < 0,5$ se predecirá como 'BAJO riesgo'.

La curva ROC permite visualizar la capacidad diagnóstica de la ecuación cuando se cambia el punto de corte ($p < 0,001$) (**Figura 56**).

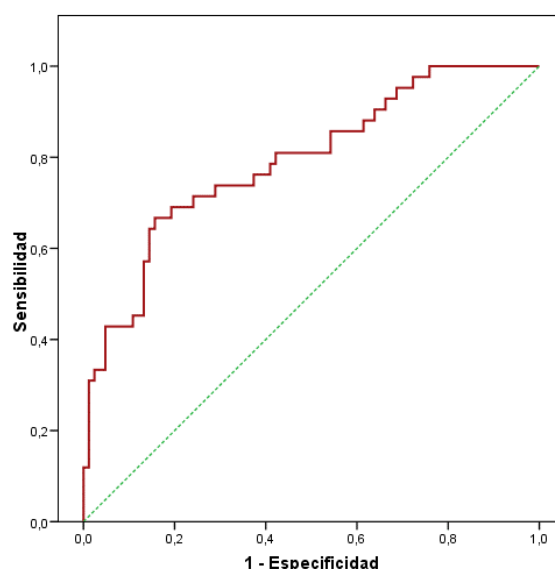


Figura 56: Curva ROC con sensibilidad y especificidad del modelo pronóstico de alto riesgo cardiovascular al año del trasplante.

Se obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,80, lo que indica que la probabilidad de diagnosticar correctamente el riesgo alto y bajo utilizando la ecuación es del 80% (IC 95%: 0,72-0,89; $p < 0,001$)

4.4.6. Asociación entre nivel de riesgo y biomarcadores con el desarrollo de evento cardiovascular post-trasplante

En el seguimiento post-trasplante de los 125 pacientes, 11 (9%) sufrieron un ECV. En la mayoría de los pacientes fueron hombres, con una media de edad mayor entre aquellos que habían sufrido un evento. Las etiologías más frecuentes fueron la hepatitis C y la cirrosis por alcohol, siendo esta última casi el 50% en el grupo de pacientes con ECV ($p=0,04$). En este grupo, los pacientes presentaron mayor prevalencia de FRCV en el pre-trasplante y se encontraron diferencias significativas en la presencia de obesidad ($p=0,05$).

Las concentraciones de los biomarcadores en los grupos con y sin ECV se recogen en la **Tabla 35**. No se observaron diferencias en la concentración de los biomarcadores entre ambos grupos.

Tabla 35: Concentraciones de biomarcadores en función de la presencia de un evento post-trasplante.

Biomarcadores	Evento N=11/125	No Evento N=114/125	P valor
Lp-PLA2 ng/ml	156,7 (104,8-212,3)	171,9 (107,4-275,2)	0,459
Adiponectina µg/ml	10,5 (6,86-16,4)	10,0 (4,80-22,9)	0,855
vCAM1 ng/ml	222,1 (115,9-580,6)	359,7 (172,5-720,3)	0,185
IL6 pg/ml	23,3 (14,7-59,9)	25,7 (15,0-59,8)	0,958
TNFα pg/ml	4,54 (2,83-6,20)	5,97 (3,87-6,74)	0,231
Pro-BNP pg/ml	28,8 (11,7-50,5)	36,3 (14,9-89,3)	0,533

Test estadístico: t de student

De los pacientes clasificados como alto riesgo cardiovascular el 19% sufrió un ECV frente a un 3,6% de los de bajo riesgo. Es decir, los pacientes etiquetados como de alto riesgo cardiovascular tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar un evento posterior ($p=0,004$).

5. DISCUSIÓN

5.1. Cambios en el perfil del paciente que llega a las listas de trasplante hepático

En los últimos años estamos asistiendo a una epidemia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico en la población general. Esta situación se ha visto reflejada en los pacientes que se incluyen en nuestras listas de espera de trasplante hepático. Por otro lado, la expansión del pool de donantes, la reducción de indicación de TH en la cirrosis por VHC y el incremento en la esperanza de vida hace que cada vez los criterios para acceder al trasplante sean más permisivos. En la literatura se han recogido varios estudios que demuestran el incremento de la indicación de TH en pacientes con cirrosis por EHM con su perfil metabólico característico y un descenso de pacientes con hepatitis C^{16,210,211}.

En nuestro centro, las indicaciones, la edad de acceso al TH y la presencia de comorbilidades han ido también adaptándose a los avances descritos en la literatura y han ido sufriendo los cambios descritos en otras áreas geográficas. Por ello, en el primer objetivo de este trabajo se comparan dos cohortes temporales de pacientes trasplantados en el Hospital la Fe, uno de los centros que más trasplantes realiza a nivel nacional. Las principales diferencias que hemos encontrado a lo largo del tiempo han sido: aumento en la edad media al trasplante, cambio en la etiología de la cirrosis, cambio en el perfil metabólico del receptor de trasplante y mayores tasas de eventos y mortalidad cardiovascular post-TH en la cohorte más reciente (2014-2017)

5.1.1 Cambios en variables basales pre-trasplante: edad, indicación, comorbilidad

Hasta 1980, el trasplante hepático se limitaba a pacientes menores de 50 años. Sin embargo, con la mejora en las técnicas quirúrgicas, los avances farmacológicos y el aumento de la esperanza de vida, este límite se ha ido ampliando progresivamente²¹². Actualmente, la mayoría de los programas de trasplante en el país aceptan pacientes de hasta 70 años. Según el registro español (RETH) de 2020, el grupo de pacientes entre 40 y 59 años representaba el 56,6% en los primeros años de actividad trasplantadora en nuestro medio, pero ha disminuido al 46% en la actualidad. Por contra, los pacientes mayores de 60 años han pasado de ser el 21% a constituir el 42,4% de los trasplantes hepáticos¹⁴.

Estos datos también se han observado en otros países. Según el registro UNOS y el registro europeo de 2019, las edades de los receptores de trasplante han aumentado tanto en Estados Unidos como en Europa^{8,16,213}. En EE.UU., la proporción de pacientes mayores de 65 años creció del 9% en 2002 al 20% en 2017, y la mediana de edad de los receptores pasó de 51,2 años en 2002 a 55,7 en 2017⁸. En Europa, entre 2012 y 2016, hubo un incremento del 16% en el número de trasplantes en pacientes mayores de 65 años^{6,213}.

En nuestro estudio, se observó una tendencia similar, con un aumento en la edad de los pacientes candidatos a trasplante hepático.

En cuanto al cambio de indicación de la etiología de la cirrosis como indicación de trasplante hepático, en nuestro estudio, la indicación más común fue la hepatitis C, seguida del consumo de alcohol. La enfermedad hepática metabólica representó el 7% de los casos, cifras que son inferiores a las de EE.UU. pero similares a las de Europa. Sin embargo, al comparar ambas cohortes, hemos observado que la indicación por hepatitis C ha disminuido a lo largo de los años

mientras que la indicación por EHM ha aumentado. Además, la combinación de EHM con alcohol también ha mostrado un incremento significativo con el paso del tiempo. Esto indica que las etiologías que incluyen EHM son las que más han crecido en términos porcentuales.

De acuerdo con las guías de la EASL de 2019, la EHM se está convirtiendo en una indicación cada vez más frecuente de trasplante hepático por cirrosis en Europa, alcanzando hasta un 8-10% de los trasplantes⁹³. En EE.UU., la enfermedad hepática relacionada con el depósito de grasa ha experimentado un aumento significativamente mayor, superando las cifras tanto europeas como nacionales^{9,214}. Un estudio que utilizó datos de los registros UNOS y OPTN indicó que, aunque el virus de la hepatitis C seguía siendo la indicación más común para el trasplante hepático, la EHM había mostrado el crecimiento más rápido, cuadruplicándose entre 2002 y 2012¹⁰.

Un hallazgo importante de nuestro estudio es el aumento en la prevalencia de comorbilidades pre-trasplante, especialmente los factores de riesgo cardiovascular, y su posible impacto en la supervivencia. Los candidatos a trasplante presentan una alta frecuencia de estos factores en comparación con la población general, y la morbilidad cardiovascular post-trasplante ha aumentado, incluso en receptores sin factores de riesgo preexistentes^{104,215}.

En nuestra investigación, identificamos que los principales factores de riesgo pre-trasplante para el desarrollo de eventos cardiovasculares fueron la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad. Estos factores mostraron un incremento en el primer año tras el trasplante. Al comparar las cohortes temporales, encontramos que los pacientes de la cohorte más reciente tenían un mayor riesgo cardiovascular, con una prevalencia más alta de hipertensión arterial, obesidad y síndrome metabólico.

Los resultados sobre el aumento de la prevalencia de diabetes en el post-TH (30-40%) respecto al pre-TH (15-30%), descritos

previamente en la literatura²¹⁶, también se han confirmado en nuestro trabajo. Algunos estudios han demostrado que la incidencia de diabetes post-trasplante es mayor en pacientes con hepatitis C, diabetes pre-trasplante y en hombres^{44,45}. Además, el riesgo de desarrollar diabetes se ha relacionado con la inmunosupresión basada en tacrolimus y con el uso de esteroides^{48,217}.

El aumento del IMC en la población general también se ha observado en los candidatos que ingresan en las listas de espera para trasplante. Aproximadamente un 15-20% de estos pacientes tiene un IMC superior a 30 kg/m², alcanzando incluso hasta un 30% en otros estudios^{218,219}. En nuestra investigación, identificamos un incremento significativo de la obesidad entre las dos cohortes.

El aumento de peso después del trasplante es común, influido por varios factores, como la resolución de la enfermedad subyacente, que inicialmente causa un estado catabólico, el aumento del apetito tras la eliminación de una enfermedad crónica y el efecto de la medicación inmunosupresora, como los esteroides²²⁰. Generalmente, los pacientes con sobrepeso u obesidad pre-trasplante tienden a mantener su peso después del trasplante, y alrededor del 20% de los pacientes que no eran obesos previamente, desarrollan obesidad²²¹. Estos hallazgos coinciden con la literatura, donde se reportan tasas de obesidad post-trasplante del 20-40%^{222,223}.

La hipertensión arterial es otro de los factores de riesgo más prevalentes en la población general y está claramente relacionada con la morbilidad cardiovascular²²⁴. Aunque no es tan común en los pacientes cirróticos candidatos a trasplante, su prevalencia puede aumentar hasta un 50-70% después del trasplante²²⁵, un hallazgo que también se observó en nuestro trabajo.

En cuanto a la dislipidemia, suele persistir después del trasplante. Durante la evaluación pre-trasplante, la dislipidemia no es

muy prevalente debido a la gravedad de la enfermedad hepática (alteración de síntesis hepática)²²⁶, aunque puede detectarse en los seis meses previos a la inclusión en la lista de espera. La prevalencia de dislipidemia en pacientes trasplantados se sitúa entre el 20-50%, similar a nuestros resultados^{6,105}. Tras el trasplante, diversos factores de riesgo junto con la inmunosupresión pueden afectar los niveles de colesterol y triglicéridos²²⁷.

A diferencia de muchos estudios que analizan datos en un solo momento, nuestra investigación busca evaluar si hay un cambio en el perfil clínico y metabólico a lo largo del tiempo. Nuestros resultados evidencian que los pacientes que se incluyen en lista de espera presentan un mayor riesgo cardiovascular, son más ancianos, tienen más comorbilidades y muestran cambios en las indicaciones de trasplante en comparación con años anteriores.

5.1.2 Evolución post trasplante: supervivencia y eventos cardiovasculares

Al comparar dos informes publicados por el registro europeo en 2012 y 2018 en general, no se observaron grandes diferencias ni mejoras en cuanto a supervivencia a largo plazo según las diferentes cohortes analizadas^{22,23}.

En nuestro estudio, al comparar las tasas de mortalidad entre dos cohortes, encontramos que, a corto y medio plazo (al año y a los tres años post-trasplante), la cohorte más reciente parece tener mejores resultados que la anterior. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, lo que sugiere que nuestros hallazgos son consistentes con los registros internacionales. Es posible que el cambio en el perfil metabólico de los pacientes, asociado con el aumento de la edad al momento del trasplante, influya en que, a pesar de las mejoras en los cuidados perioperatorios y las técnicas médicas

y quirúrgicas, la mortalidad se mantenga similar entre ambas cohortes. Además, la esperanza de vida en estos pacientes es inferior a la de la población no trasplantada posiblemente porque las causas de mortalidad similares a la población general se presentan de manera anticipada debido a la terapia inmunosupresora y al incremento de factores de riesgo cardiovascular.

Por otro lado, al analizar las causas de mortalidad en general, encontramos diferencias entre las cohortes. Según los registros mencionados, en el informe de 2012, las principales causas de muerte tras el trasplante primario fueron la disfunción del injerto, infecciones y complicaciones técnicas en los primeros seis meses; mientras que, después del primer año, la recurrencia tumoral, los nuevos tumores y eventos cardiovasculares fueron más frecuentes²³. En el informe de 2018, las tendencias se mantienen similares, con la disfunción del injerto, infecciones y complicaciones técnicas (como biliares y vasculares) siendo las más comunes en los primeros meses. A partir del mes del trasplante, la recurrencia del hepatocarcinoma y otros tumores no relacionados con el injerto aumentan²². Sin embargo, no se han publicado estudios que comparen específicamente las causas de mortalidad en diferentes cohortes en nuestro país.

Cabe destacar que, en nuestro estudio, observamos una tasa de mortalidad por eventos cardiovasculares significativamente mayor en la cohorte 2 en comparación con la cohorte 1. Sin embargo, la mortalidad relacionada con la pérdida del injerto y las complicaciones postquirúrgicas, que fueron las más frecuentes en el periodo temprano, se redujo en la cohorte 2, tal como se ha documentado en la literatura.

Los eventos cardiovasculares en el post-trasplante son considerablemente menores de los observados en trasplantes renales o cardíacos, principalmente debido a cambios hemodinámicos y metabólicos asociados a la enfermedad crónica y a las características

específicas de la enfermedad hepática, como la vasodilatación periférica²²⁸. Aun así, la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbilidad en estos pacientes, con una mayor incidencia a partir del primer año post-trasplante. Un estudio realizado por Johnston et al. en 110 receptores hepáticos con un seguimiento medio de 4 años reportó un riesgo relativo de isquemia y eventos cardíacos de 3.07, así como un riesgo relativo de muerte cardiovascular de 2.56 en comparación con una población de la misma edad sin trasplante²²⁹.

Se estima que el 27% de los pacientes en lista de espera para trasplante presentan enfermedad arterial coronaria subyacente no diagnosticada²³⁰. Además, como se mencionó anteriormente, el impacto de esta condición en la supervivencia es considerable, representando entre el 12-16% de las muertes en Estados Unidos y siendo la sexta causa de mortalidad en el Reino Unido^{9,11}.

En nuestra cohorte, los datos sobre la incidencia de eventos cardiovasculares fueron consistentes con la literatura europea, aunque inferiores a los reportados en series de pacientes estadounidenses.

Con el fin de confirmar nuestra hipótesis sobre el aumento de la tasa de eventos cardiovasculares en la cohorte más reciente, analizamos los datos de manera similar a los puntos anteriores. Observamos que, al igual que en otros estudios, predominaban los eventos tardíos (a partir del primer año post-trasplante), siendo los eventos más graves los más frecuentes¹⁴⁰. El evento cardiovascular más común fue la cardiopatía isquémica, seguido de las arritmias cardíacas, especialmente la fibrilación auricular, y los accidentes cerebrovasculares.

Si bien, la tasa de eventos fue superior en la cohorte más reciente, las diferencias no alcanzaron significancia estadística. Esto podría explicarse por las diferencias en los tiempos de seguimiento. Sería útil extender el seguimiento en ambas cohortes, ya que esta

situación refleja el cambio en el perfil metabólico de los pacientes que llegan al trasplante.

5.2. Síndrome metabólico en el trasplante hepático

La prevalencia del síndrome metabólico está en aumento en la población general, coincidiendo con el incremento de diabetes y obesidad^{71,231}. Esta afección se ha vuelto cada vez más común antes y después del trasplante hepático. La asociación del SM con un mayor riesgo cardiovascular, menor supervivencia y mayor incidencia de tumores está bien documentada en la población general^{109,232}. Un diagnóstico de SM se asocia con un riesgo relativo ajustado de dos veces más de eventos cardiovasculares²³³. En el estudio Framingham, los participantes con SM presentaron un riesgo relativo ajustado de enfermedad cardiovascular de 2.88 para hombres y 2.25 para mujeres mayores de 18 años ($p < 0.05$)²³⁴.

En el contexto del trasplante, se han establecido claramente los efectos de las enfermedades metabólicas en el desarrollo de ECV después del procedimiento^{111,116}. Sin embargo, existen pocos datos sobre el impacto del SM antes del trasplante (una condición en aumento) en la evolución post-trasplante.

En nuestro estudio, la prevalencia global del SM en el pre-trasplante fue del 15%, lo cual es inferior al 20-30% reportado en la población general²³⁵. Según la literatura, la prevalencia de SM en pacientes cirróticos varía entre el 6% y el 50%^{109,100}. Las cifras más bajas pueden deberse a dificultades en la medición de algunos componentes del SM en pacientes cirróticos avanzados, tales como los valores de colesterol alterados por la disfunción hepática o la dificultad para medir el perímetro abdominal debido a la ascitis.

En nuestro trabajo, observamos un incremento claro en la prevalencia del SM a lo largo de los años, así como un aumento en la hipertensión, diabetes y obesidad de forma aislada. Todos estos datos fueron acordes a la literatura publicada^{33,46,50,107}.

Además, evaluamos la prevalencia del SM un año después del trasplante, independientemente de su presencia en el pre-trasplante. La incidencia fue del 25%, menor que la reportada en la literatura, especialmente en comparación con datos de EE.UU. y América Latina²³⁶, donde se encuentra entre el 45-50% y en torno a un 35% en trabajos europeos^{72,237,238}. Sin embargo, estos datos son consistentes con los de la población general. Las diferencias geográficas pueden explicar parte de estas variaciones, ya que este estudio se realizó en una región mediterránea, tradicionalmente asociada con menor riesgo aterogénico.

Al caracterizar a los pacientes con SM, encontramos que esta condición era más frecuente en individuos mayores, así como en aquellos con cirrosis de etiología alcohólica y EHM tal como se ha descrito en otros trabajos^{239,240}. También observamos mayor prevalencia de hepatocarcinoma en pacientes con SM, lo que concuerda con la literatura²⁴¹.

5.2.1 Impacto del síndrome metabólico pre-trasplante en la evolución post trasplante

Diversos estudios han reportado que la incidencia de eventos cardiovasculares tras el trasplante oscila entre el 10% y el 20% a los 3-5 años^{112,242}. Estos datos son ligeramente superiores a los observados en la población general²⁴³.

La relación entre el SM post-trasplante y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, así como su impacto en la supervivencia a corto plazo, ha sido ampliamente documentada^{119,120,121}. Por ejemplo,

Albeldawi et al. encontraron que los pacientes con SM post-trasplante tenían significativamente más eventos cardiovasculares que aquellos sin SM (18% vs. 7%, $p < 0.001$), sugiriendo que el SM podría predecir hasta el 25% de los casos de enfermedad cardiovascular de nueva aparición¹¹¹.

Por su parte, Mari-Laryea et al. mostraron que la incidencia acumulada de eventos cardiovasculares fue significativamente mayor en pacientes con SM post-trasplante, con tasas del 8%, 24% y 29% a 1, 2 y 5 años de seguimiento, en comparación con 3%, 6% y 10% en pacientes sin SM ($p = 0.003$)¹⁰⁶. Un metaanálisis también indicó que desarrollar SM tras el trasplante aumenta aproximadamente 4 veces el riesgo de eventos cardiovasculares, aunque sin afectar la mortalidad por todas las causas¹⁰⁵.

A diferencia de estos estudios, que se enfocaron en el SM post-trasplante, nuestro análisis se centró en la presencia del SM antes del trasplante. Al comparar las tasas de riesgo de eventos cardiovasculares entre pacientes con y sin SM pre-trasplante, encontramos que los pacientes con SM pre-trasplante duplicaba el riesgo de tener un evento frente a los que no tenían esta condición.

En estudios previos realizados en nuestro centro, se han identificado varios factores asociados con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares post-trasplante, como antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión arterial, una puntuación elevada en el Framingham Risk Score, disfunción renal y edad avanzada¹²⁷. Con este trabajo, añadimos el síndrome metabólico como un factor independiente relacionado con el desarrollo de eventos cardiovasculares tras el trasplante. Además, nuestros hallazgos muestran que la edad avanzada y la obesidad también están significativamente asociadas con un mayor riesgo de estos eventos.

Es interesante destacar que la obesidad, además de ser parte del síndrome metabólico, se asoció de forma independiente con el riesgo

de eventos isquémicos, subrayando su relevancia. Estudios anteriores no habían encontrado una relación entre la obesidad no mórbida y una mayor mortalidad, aunque sí con un aumento de la morbilidad²⁴⁴. Sin embargo, en nuestro estudio, la obesidad se asoció de manera aislada con el desarrollo de eventos cardiovasculares.

En cuanto al impacto del SM en la mortalidad por eventos cardiovasculares, no observamos una asociación significativa. Esto podría explicarse por el bajo número de casos de mortalidad por ECV (14 casos). La única variable que mostró una relación significativa fue la obesidad pre-trasplante. Aunque estudios previos no han relacionado la mortalidad global con la obesidad no mórbida antes del trasplante²⁴⁴, en nuestro análisis específico de mortalidad por eventos cardiovasculares, encontramos que la obesidad pre-trasplante triplica el riesgo de muerte por ECV, un hallazgo novedoso que no ha sido reportado previamente en la literatura.

Estudios similares al nuestro tampoco han demostrado que el síndrome metabólico afecte la supervivencia. Por ejemplo, en una cohorte de 250 receptores de trasplante con una prevalencia del 5,4% de síndrome metabólico, no se observaron diferencias en la mortalidad según la presencia o ausencia de esta condición¹⁰⁸. Otro estudio con 123 pacientes mostró que el síndrome metabólico post-trasplante aumenta 3,5 veces el riesgo de eventos cardiovasculares, pero sin diferencias en la supervivencia²⁴⁵.

En nuestra cohorte, los factores que influyeron en una peor supervivencia fueron la presencia de hepatocarcinoma, la insuficiencia renal y diabetes.

Un estudio multicéntrico a largo plazo confirmó que la diabetes reduce la supervivencia (HR=3,5), especialmente en combinación con obesidad, lo que también incrementa la morbilidad perioperatoria. No obstante, este estudio tampoco encontró que el síndrome metabólico afectara a la supervivencia²⁴⁶.

Entre los factores de riesgo asociados a mortalidad, el sexo mujer se ha asociado a peor pronóstico en el post-TH inmediato²⁴⁴. En el estudio español multicéntrico publicado por Serrano y cols se observó que el sexo influía en el tipo de mortalidad. Las mujeres presentaron una peor supervivencia a corto plazo y una mejor supervivencia a largo plazo en comparación con los hombres ($p < 0.05$)²⁴⁷.

Otro trabajo de Lydia Sastre y colaboradores identificó que los antecedentes de eventos cardiovasculares, la hepatitis C, la edad del donante y la infección por CMV son factores que aumentan la mortalidad en receptores de trasplante²³⁹. Además, estudios históricos y recientes han demostrado que la disfunción renal pre-trasplante tiene un impacto negativo en la supervivencia, con un riesgo de muerte 15-20% mayor en comparación con aquellos con función renal normal^{248,249,250}. Tanto la diabetes como la insuficiencia renal siguen siendo factores consistentes asociados a una mayor mortalidad^{46,251}.

En esta tesis, evaluamos también si los pacientes con síndrome metabólico tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores. En la población general, la obesidad y la diabetes son factores que contribuyen al desarrollo de cáncer debido a la inflamación crónica^{252,253}. Los receptores de trasplante tienen un riesgo elevado de desarrollar tumores, especialmente de piel no melanoma y linfoproliferativos, los cuales están en aumento y representan una causa importante de muerte^{153,254,255}. Factores como el tabaquismo, el consumo de alcohol, la cirrosis previa, la edad avanzada, el sexo masculino y la inmunosupresión se han asociado claramente con el riesgo de neoplasias^{255,256}.

En nuestro estudio, la mayoría de los tumores se diagnosticaron después del primer año post-trasplante, siendo los más comunes los de pulmón y gastrointestinales. Observamos que las mujeres tenían un menor riesgo de desarrollar tumores que los hombres. Este dato también se observa en el estudio multicéntrico español comentado

anteriormente²⁴⁷. Por otro lado, también observamos una tendencia de desarrollar tumores en pacientes obesos ($p=0.08$), aunque no encontramos una relación con el síndrome metabólico. El pequeño número de tumores en nuestra cohorte y la naturaleza retrospectiva del estudio, junto con la posibilidad de datos incompletos sobre hábitos como el tabaquismo y el alcohol, pueden explicar estos resultados.

Finalmente, realizamos un subanálisis con un tercer grupo de pacientes que no tenían síndrome metabólico antes del trasplante, pero lo desarrollaron al año post-trasplante (síndrome metabólico *de novo* precoz). Encontramos que los pacientes que presentaban síndrome metabólico tanto antes como después del trasplante tenían un mayor riesgo de eventos cardiovasculares ($OR=2,5$; $p<0.001$) en comparación con aquellos que desarrollaron síndrome metabólico *de novo*. Estos resultados subrayan el papel potencial de la inflamación crónica y la resistencia a la insulina en el desarrollo de eventos cardiovasculares y tumores, así como su duración en el tiempo.

5.3 Papel de los biomarcadores de daño endotelial en la predicción de riesgo cardiovascular en una población candidata a trasplante hepático

La arteriosclerosis es el principal factor detrás de la morbimortalidad asociada a las enfermedades cardiovasculares¹⁶³. El estudio de la disfunción endotelial y el proceso inflamatorio en la formación y vulnerabilidad de la placa de ateroma ha sido el foco de numerosas investigaciones en los últimos años¹⁶⁵. Aunque los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como la diabetes, hipertensión, obesidad, tabaquismo y el perfil lipídico, son útiles, no siempre permiten predecir con precisión el riesgo cardiovascular¹⁶⁵. Por ello, la

medicina moderna busca métodos más específicos para predecir eventos trombóticos agudos^{165,166,168}.

Actualmente, se investigan nuevas moléculas en sangre relacionadas con la disfunción endotelial y la inflamación de las placas de ateroma, con el objetivo no solo de mejorar el diagnóstico, sino también de proporcionar un pronóstico más preciso y desarrollar tratamientos personalizados. Estos biomarcadores podrían anticipar la aparición de procesos patológicos antes de que se manifiesten clínicamente.

En nuestro estudio, nos hemos enfocado en comprender el papel de ciertas moléculas vinculadas a la disfunción endotelial y la inflamación antes del TH. Los datos sobre estas moléculas en la etapa pre-trasplante son escasos, y la mayoría de los estudios previos se han limitado a medir sus concentraciones en el periodo post-trasplante.

La **Lp-PLA2** es una enzima involucrada en diversas cascadas inflamatorias y vinculada con el perfil de colesterol aterogénico¹⁷³. Su concentración en sangre ha mostrado una sólida relación con el riesgo cardiovascular, junto con otros factores de riesgo^{257,258}. Uno de los primeros estudios clínicos que investigó esta asociación fue el WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), un estudio de prevención primaria que incluyó a 6.595 hombres sin enfermedad coronaria. Los resultados proporcionaron la primera evidencia de que la Lp-PLA2 es un predictor independiente de eventos cardiovasculares futuros. Se observó que un aumento en los niveles basales de Lp-PLA2 incrementaba el riesgo cardiovascular en un 18%, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo y marcadores inflamatorios²⁵⁹.

Así pues, en la población general se dispone de datos experimentales sobre la Lp-PLA2, pero no se han encontrado estudios específicos en pacientes cirróticos. En nuestros resultados, la concentración de Lp-PLA2 fue el biomarcador con mayor tendencia a predecir un riesgo cardiovascular elevado tras el trasplante hepático.

Las concentraciones observadas fueron superiores a las de la población general y mostraron una distribución homogénea, con valores más altos en aquellos con peor función hepática, lo que representa un escenario no previamente estudiado en este contexto.

Por otro lado, la **adiponectina**, una hormona relacionada con el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa, ha sido estudiada en pacientes cirróticos. En el estudio de Erotides da Silva et al., se observó que las concentraciones de adiponectina son más elevadas en comparación con la población general y aumentan conforme empeora la función hepática, con niveles más altos en pacientes con clasificación Child B y C²⁶⁰. Estos hallazgos también fueron corroborados en nuestro estudio. Además, se registraron concentraciones de adiponectina más bajas en el post-trasplante respecto al pre-trasplante, y los pacientes con hepatopatía alcohólica presentaron una peor supervivencia cuando los niveles de adiponectina eran elevados²⁶⁰.

En cuanto a su relación con el riesgo cardiovascular, los resultados son contradictorios fuera del contexto del SM. Algunos estudios reportan una asociación inversa entre los niveles circulantes de adiponectina y el riesgo cardiovascular^{176,261}, mientras que otros sugieren que sus niveles, influenciados por la cantidad de tejido adiposo, dificultan un análisis aislado sin considerar otros factores como la obesidad²⁶². Sin embargo, algunos estudios con un número reducido de pacientes han encontrado que niveles elevados de adiponectina se correlacionan con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica y peor supervivencia²⁶³. En la literatura revisada, no se encontraron datos sobre adiponectina como marcador de riesgo cardiovascular en pacientes cirróticos, y en nuestro estudio, no se hallaron diferencias significativas en la predicción de riesgo cardiovascular elevado mediante este biomarcador.

El **pro-BNP** ha sido ampliamente investigado en el contexto de la enfermedad cardiovascular. En la población general, numerosos estudios respaldan su papel en esta patología²⁶⁴. Grandes estudios, como metaanálisis y revisiones sistemáticas, han mostrado que los pacientes en el tercio más alto de niveles basales de péptidos natriuréticos tienen casi tres veces más riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardíaca en comparación con aquellos en el tercio más bajo, incluso tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular convencionales^{265,266}.

Además, varios estudios han evaluado si la inclusión de BNP o NT-proBNP mejora la precisión diagnóstica en modelos de predicción de riesgo cardiovascular que ya incluyen factores de riesgo tradicionales (edad, sexo, tabaquismo, diabetes mellitus, presión arterial y colesterol). En general, se observó solo una mejora modesta en la capacidad de predicción cuando se añadieron estos biomarcadores en diversas poblaciones, como en la población general, personas con factores de riesgo elevados y pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Esto sugiere una relación potencial entre los niveles de péptidos natriuréticos y el riesgo cardiovascular en diversas circunstancias^{267,268}.

Esta evidencia fue recogida en las guías de la ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines) de 2010 para la evaluación del riesgo cardiovascular en adultos asintomáticos, donde se recomienda la medición de péptidos natriuréticos en la valoración del riesgo cardiovascular²⁶⁹. Sin embargo, aún son necesarios estudios adicionales para reforzar esta recomendación.

En el contexto de la cirrosis hepática y el trasplante, el pro-BNP también ha sido estudiado, aunque la bibliografía disponible es limitada. Existe una asociación significativa entre la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la gravedad de la cirrosis, con una

correlación entre los valores de disfunción hepática (MELD y Child-Pugh) y niveles elevados de NT-proBNP^{270,271}.

Un estudio de 2019 realizado por Burcu Sezgin y colaboradores analizó tres grupos de pacientes cirróticos (compensados, descompensados y un grupo control) mediante ecocardiografía, electrocardiografía y niveles de pro-BNP en sangre. Se observó que los niveles de pro-BNP eran significativamente más altos en cirróticos compensados en comparación con el grupo control, y aún más elevados en los cirróticos descompensados, lo que sugiere que el pro-BNP tiene valor diagnóstico y pronóstico en términos de descompensación y disfunción cardíaca, actuando como un marcador de enfermedad cardiovascular²⁷².

En nuestro estudio, también encontramos que los niveles de pro-BNP eran más altos en pacientes con peor función hepática, concordando con lo descrito. Asimismo, los pacientes con mayor riesgo cardiovascular presentaron concentraciones más elevadas de pro-BNP en comparación con aquellos de bajo riesgo. Sin embargo, a diferencia de lo reportado en otros estudios, no encontramos una asociación predictiva significativa del pro-BNP en el modelo multivariable de riesgo cardiovascular.

La molécula de adhesión **VCAM-1** ha sido ampliamente estudiada en el contexto de la enfermedad cardiovascular. Diversos estudios han demostrado que las concentraciones elevadas de ICAM y VCAM se observan con mayor frecuencia en pacientes que han sufrido eventos cardiovasculares, en comparación con aquellos que no los han experimentado^{186,273}. Sin embargo, en general, estas moléculas no añadieron un valor pronóstico adicional a los factores de riesgo cardiovascular clásicos ya conocidos y evaluados en los estudios²⁷⁴.

Solo un número limitado de investigaciones, como la de Mulvihill et al., encontraron que tanto la VCAM-1 como la proteína C reactiva eran predictoras de eventos futuros, como el síndrome coronario

agudo, y que influían en la mortalidad²⁷⁵. Se ha sugerido que un mayor conocimiento de estas moléculas podría ser relevante para su uso como potenciales marcadores de enfermedad cardiovascular, aunque aún no han sido validadas para este propósito. Además, podrían tener un papel en el desarrollo de tratamientos dirigidos a modular la inflamación, mediante la regulación de la expresión de sus genes²⁷⁶.

En nuestro estudio, las concentraciones de VCAM-1 fueron más altas en comparación con los valores reportados en la población general. Sin embargo, no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de VCAM-1 y el riesgo cardiovascular elevado después de un trasplante hepático.

La vía de la **IL-6** está implicada en el desarrollo de la arteriosclerosis, y sus concentraciones elevadas se asocian con la formación de placas de ateroma y la disfunción microvascular¹⁸⁹. Varios estudios han mostrado que niveles elevados de IL-6 pueden predecir el riesgo de eventos como el ictus y la enfermedad coronaria, incluyendo infarto agudo de miocardio y angina inestable^{277,278}. En un amplio estudio con 3.269 pacientes con síndrome coronario agudo, los niveles de IL-6 se identificaron como predictores independientes de mortalidad a 12 meses de seguimiento²⁷⁹.

Sin embargo, el impacto exacto de los niveles fisiológicos de IL-6 en la formación de placas de ateroma no está completamente aclarado. Otros estudios han evidenciado que los niveles plasmáticos de IL-6 aumentan en pacientes con angina inestable y podrían predecir la gravedad en aquellos que presentan un síndrome coronario agudo^{189,280}. Por el contrario, la interleucina-10 (IL-10) se encuentra disminuida en eventos coronarios y regula a la baja la concentración de IL-6, lo que sugiere que el equilibrio entre mediadores proinflamatorios (IL-6) y antiinflamatorios (IL-10) podría ser clave en la progresión de la aterosclerosis^{281,282}.

En nuestro estudio, observamos concentraciones de IL-6 más altas en pacientes con cirrosis en comparación con la población general, aunque no encontramos una asociación significativa entre estos niveles y el riesgo cardiovascular en esta población.

Varios estudios han demostrado que concentraciones elevadas de **TNF- α** en plasma predicen daño vascular y están asociadas con la formación temprana de aterosclerosis²⁸³. Además, se ha observado que un aumento de esta citocina en la fase estable después de un infarto agudo de miocardio se asocia con un mayor riesgo de eventos coronarios recurrentes y es un predictor de mortalidad^{284,285}. En otro estudio, se encontró una correlación entre niveles elevados de TNF- α en suero y la gravedad de la enfermedad coronaria, donde mayores concentraciones se asociaron con un mayor número de vasos obstruidos y una mayor puntuación de gravedad según el índice de Gensini, que evalúa la extensión y severidad de las lesiones arteriales²⁸⁵.

En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas en los niveles de TNF- α en comparación con los valores de referencia de la población general. Sin embargo, observamos que las concentraciones de TNF- α estaban relacionadas con la etiología de la cirrosis, siendo más altas en pacientes con EHM y más bajas en pacientes de mayor edad. No se encontró una asociación con el riesgo cardiovascular.

Este trabajo plantea nuevas hipótesis y propone un modelo matemático que combina factores de riesgo y factores biológicos, con una alta capacidad predictiva para el riesgo cardiovascular. No obstante, este modelo requiere validación en estudios prospectivos específicos. Si se confirma, podría mejorar la comprensión del perfil metabólico pre-trasplante y ayudar a predecir el riesgo cardiovascular individual después del trasplante.

6. CONCLUSIONES

1.- En los últimos años, se ha observado **un cambio en el perfil** de los pacientes candidatos a trasplante hepático, caracterizándose por una mayor edad, una disminución de trasplantes relacionados con la cirrosis por virus C y un aumento de aquellos por cirrosis secundaria a esteatohepatitis metabólica.

2.- Este cambio en el perfil de los receptores de trasplante se asocia con un incremento en la prevalencia de **factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico**, lo que conlleva un mayor riesgo cardiovascular después del trasplante.

3.- A pesar de los cambios en el perfil de los candidatos en cohortes recientes, no se han registrado diferencias en la supervivencia a lo largo del tiempo. Sin embargo, se ha evidenciado un **aumento en la mortalidad por evento cardiovascular**.

4.- La prevalencia de pacientes **con síndrome metabólico ha ido en aumento tanto antes como después del trasplante**. Estos pacientes tienden a ser de mayor edad en el momento del trasplante, con una mayor frecuencia de indicaciones de trasplante por esteatohepatitis metabólica, más prevalencia de FRCV y mayor prevalencia elevada de hepatocarcinoma.

5.- La presencia de síndrome metabólico antes del trasplante no merma la supervivencia post-trasplante. Sin embargo, **otros factores** individuales conocidos, tales como diabetes, obesidad, el hepatocarcinoma y la insuficiencia renal, sí condicionan una mayor mortalidad post-trasplante.

6.- El síndrome metabólico pre-trasplante, junto con la diabetes, la edad avanzada y la obesidad, determinan **una mayor morbilidad por eventos cardiovasculares** durante el seguimiento post-trasplante.

7.- La concentración de biomarcadores como la **Lp-PLA2, adiponectina, IL-6 y el pro-BNP** en pacientes cirróticos muestran una correlación inversa con el grado de función hepática.

8.- La lipoproteína **fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2)** podría ser útil para evaluar el riesgo cardiovascular pre-trasplante en pacientes cirróticos y como predictor del riesgo cardiovascular post-trasplante junto con otros factores de riesgo cardiovascular.

9.- Aunque es necesaria una validación prospectiva, **el uso de modelos matemáticos** que integren factores de riesgo cardiovascular y marcadores de daño endotelial podría ser incorporado en la práctica clínica para mejorar la estratificación del riesgo en candidatos a trasplante y su posterior seguimiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Herrero JI, Pardo F, Quiroga J, Rotellar F. Trasplante hepático. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29(2):93–104.
2. Starzl T, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:659-76.
3. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S. Cyclosporin A initially as the only Immunosppressant in 34 Recipients of Cadaveric Organs. *Lancet*. 1979;314(8151):1033–6.
4. Rondón G, Dirchwolf M, Bogetti DJ, Ruf AE. Historia de la medicina. Historia del trasplante hepático. *Front in Med*. 2015;10(3):114–20.
5. Organización nacional de trasplante. RETH 2021. <http://www.ont.es>
6. European Association for the Study of the Liver Electronic address: EASL clinical practice guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433-85.
7. Aguirre-Veládez J, Torre A, Vilatobá M, Contreras A, Sánchez-Cedillo A, Antolinez-Motta J, García-Juárez I. Indications for liver transplant. *Rev Invest Clin*. 2014; 66(6):534-46.
8. J Kwomg A, Ray Kim W, R Lake J, Schladt P, Schnellinger M , Gaunt K et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2024;24:S176-S265.
9. Registro Europeo de trasplante hepático (ELTR). Informe de 2020. <http://www.eltr.org>.
10. Organización nacional de trasplante. RETH 2020. <http://www.ont.es>
11. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547–55.

12. Terrault N, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver Transplantation: Status Report, Current and Future. *Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2150-66.
13. J Kwong A, Ebel H N, Ray Kim W, R Lake J Smith JD, Schladt DP, Schnellinger E et al OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2023;23:178-263.
14. Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol*. 2019;71(2):313–22.
15. Morgan A, Hartmanis S, Tsochatzis E, Newsome PN, Ryder SD, Elliott R, et al. Disease burden and economic impact of diagnosed non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in the United Kingdom (UK) in 2018. *Eur J Heal Econ*. 2021;22(4):505–18.
16. Registro Europeo de trasplante hepático (ELTR). Informe de 2019. <http://www.eltr.org>.
17. Castelló B, Aguilera V, Blázquez MT, Rubín Á, García M, Vinaixa C, et al. Post-transplantation outcome in non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis: Comparison with alcoholic cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2019;18(6):855–61.
18. Crespo G, Trota N, Londoño MC, Mauro E, Baliellas C, Castells L, et al. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatol*. 2018;69(1):11–7.
19. Sáez-González E, Vinaixa C, San Juan F, Hontangas V, Benlloch S, Aguilera V et al. Impact of hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment on the need for liver transplantation (LT). *Liver Int*. 2018;38(6):1022-1027.
20. Berenguer M, de la Rosa Rodríguez G, Domínguez-Gil B. Significant impact of new oral therapies against HCV on the waiting list for liver transplantation in Spain. *J Hepatol*. 2018;69(4):966–8.

21. Organización nacional de trasplante. RETH 2023.
<http://www.ont.es>
22. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293–317.
23. Adam R, Karam V, Delvart V, O’Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57(3):675–88.
24. Ying X, Keat H, Hua Y. New-onset cardiovascular risk factors following liver transplantation: A cohort analysis in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2021;50(7):548-555.
25. Desai S, Johnny C, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int*. 2010;30(7):948-57.
26. Robertson M, Chung W, Liu D, Seagar R, Halliran T, Koshy A et al. Cardiac risk stratification in liver transplantation: Results of a tiered assessment protocol based on traditional cardiovascular risk factors. *Liver Transpl*. 2021;27(7):1007-1018.
27. Parekh J, Corley DA, Feng S. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia: Prevalence over time and impact on long-term survival after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(8):2181–7.
28. Martínez-Saldivar B, Prieto J, Berenguer M, De La Mata M, Pons JA, Serrano T, et al. Control of blood pressure in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2012;93(10):1031–7.
29. Gojowy D, Urbaniec-Stompór J, Adamusik J, Wójcik G, Karkoszka H, Więcek A, et al. Cardiovascular risk factors in patients before and after successful liver transplantation. *Ann Transplant*. 2022;27:1–6.
30. Gojowy D, Adamczak M, Dudzicz S, Gazda M, Karkoszka H,

- Wiecek A. High frequency of arterial hypertension in patients after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1721–4.
31. Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, Pollock RF. Systematic review and meta-analysis of tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression after liver transplant. *PLoS One.* 2016;11(11):1–16.
32. Fairfield C, Penninga L, Powell J, Harrison EM, Wigmore SJ. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(4) CD007606.
33. Neal DAJ, Brown MJ, Wilkinson IB, Alexander GJM. Mechanisms of hypertension after liver transplantation. *Transplantation.* 2005;79(8):935–40.
34. Leithead JA, Ferguson JW, Hayes PC. Modifiable patient factors are associated with the late decline in renal function following liver transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(3):316–23.
35. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(5):434–80.
36. Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu MO, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):1000–8.
37. Perez MJ, Garcia DM, Taybi BJ, Daga JAP, Rey JM, Grande RG et al. Cardiovascular risk factors after liver transplantation: analysis of related factors. *Transplant Proc.* 2011;43(3):739–41.
38. Fernández-Miranda C, Guijarro C, De La Calle A, Loinaz C, Gonzalez-Pinto I, Gómez-Izquierdo T, et al. Lipid abnormalities in stable liver transplant recipients - Effects of cyclosporin,

- tacrolimus, and steroids. *Transpl Int.* 1998;11(2):137–42.
39. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33(4):289–94.
40. Hulzebos C V., Bijleveld CMA, Stellaard F, Kuipers F, Fidler V, Slooff MJH, et al. Cyclosporine A - Induced reduction of bile salt synthesis associated with increased plasma lipids in children after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2004;10(7):872–80.
41. Pinto AS, Chedid MF, Guerra LT, Cabeleira DD, Krueel CDP. Dietary management for dyslipidemia in liver transplant recipients. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(4):246–51.
42. Rezende Anastácio L, Garcia Ferreira L, Costa Liboredo J, de Sena Ribeiro H, Soares Lima A, Garcia Vilela E, et al. Sobrepeso, obesidad y aumento de peso hacia tres años después del trasplante hepático. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):1351–6.
43. 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(3):667–72.
44. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg.* 2002;183(5):595–9.
45. Saab S, Lalezari D, Pruthi P, Alper T, Tong MJ. The impact of obesity on patient survival in liver transplant recipients: A meta-analysis. *Liver Int.* 2015;35(1):164–70.
46. Yuan Q, Haque O, Yeh H, Markmann JF, Degeforde LA. The impact of race and comorbid conditions on adult liver transplant outcomes in obese recipients *Transpl Int.* 2021;34(12):2834–2845.
47. Lv C, Zhang Y, Chen X, Huang X, Xue M, Sun Q, et al. New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. *J Diabetes.* 2015;7(6):881–90.

48. Li DW, Lu TF, Hua XW, Dai HJ, Cui XL, Zhang JJ et al. Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6329–40.
49. Yadav AD, Chang YH, Aqel BA, Byrne TJ, Chakkera HA, Douglas DD, et al. New onset diabetes mellitus in living donor versus deceased donor liver transplant recipients: Analysis of the UNOS/OPTN database. *J Transplant*. 2013;2013:1–7.
50. Moon 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;82(12):1625–8.
51. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, González-González JA, Lavallo-González FJ, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Diabetes in liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(7):473–82.
52. Sgourakis G, Dedemadi G. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: An evidence-based review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10703–14.
53. Larsen JL, Bennett RG, Burkman T, Ramirez AL, Yamamoto S, Gulizia J, et al. Tacrolimus and sirolimus cause insulin resistance in normal sprague dawley rats. *Transplantation*. 2006;82(4):466–70.
54. Lizarzaburu Robles JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac Med*. 2014;74(4):315.
55. Eckel R H, Grundy S. M, Zimmet, P Z. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005; 365(9468):1415–28. www.who.es
56. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.
57. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539–53.

58. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. 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(19):2486-97.
59. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement (ATP III). *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
60. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS et al. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European Cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002;28:364-76
61. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
62. Fernando Carrasco N, José Eduardo Galgani F, Marcela Reyes J. Síndrome de resistencia a la insulina. estudio y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(5):827-37.
63. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *J Am Med Assoc*. 2002;288(21):2709-16.
64. Del Campo María, Fernandez Alba, Azorín Milagros, Martinez Carlos, Córcoles Sara, Párraga Ignacio. Síndrome metabólico y otros modificadores de riesgo cardiovascular en adultos hipertensos de 65 o menos años de edad. *Rev Clin Medica*. 2020;13(3):180-9.

65. Lind L, Sundström J, Ärnlov J, Risérus U, Lampa E. A longitudinal study over 40 years to study the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–8.
66. Vallés MM, Comós JB. Obesidad y síndrome metabólico. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;1:285-94.
67. Barja S, Acevedo M, Arnaiz P, Berríos X, Bambs C, Guzmán B, et al. Marcadores de aterosclerosis temprana y síndrome metabólico en niños. *Rev Med Chil*. 2009;137(4):522–30.
68. Cameron A, Shaw J, Zimmet P. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33(2):351-75.
69. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2444–9.
70. Mccullough AJ. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA. *J Dig Dis*. 2011;12(5):333–40.
71. Márquez-Sandoval F, MacEdo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart JD, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: A systematic review. *Public Health Nutr*. 2011;14(10):1702–13.
72. NAVIGATOR Study Group: McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1477-90.
73. Fernandez- Bergés D, Cabrera de Laón A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65:241-8.
74. World Health Organization. Obesity and overweight. Updated March 2013. www.who.es
75. Aranceta-Bartrina J, Gianzo-Citores M, Pérez-Rodrigo C.

- Prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal en población española entre 3 y 24 años. Estudio ENPE. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(4):290-9.
76. Saklayen MG. The global epidemic of the Metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;26;20(2):12.
77. Gimeno ML, Martínez CB, Calleja IP, Lenguas AC. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol.* 2005;3-10.
78. Cabezas- Cerrato J, Araujo D. Resistencia a la acción de la insulina. Evolución histórica del concepto. Técnicas para el estudio in vivo en humanos. *Endocrin y Nutr.* 2003;12 (50):396-406.
79. Rodelo G, Citlaly, Guiberna R, Olivares JA. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update. *Gac Med Mex.* 2017;153:214-42.
80. Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55(2):273-8.
81. Yki-Järvinen H. Ectopic fat accumulation: An important cause of insulin resistance in humans. *Soc Med Suppl.* 2002;95(42):39-45.
82. Fuentes E, Fuentes F, Vilahur G, Badimon L, Palomo I. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:136584.
83. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8152-61.
84. Blancas-Flores G, Almanza-Pérez J, López-Roa R. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2010;67:03-12.
85. López- Jaramillo P, Pradilla LP, Bracho Y. Papel del adipocito en la inflamación del síndrome metabólico. *Med colom.* 2005;56-68.

86. Fahed G, Aoun L, Bou M, Allam S, Bou M, Bouferraa Y et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;12;23(2):786.
87. Gasmi A, Noor S, Menzeñ A, Dosa A, Pivina L, Bjorklund G. Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors. *Curr Med Chem.* 2021;28(4):800-15.
88. Albala BC, Jiménez RB, Pérez BF, Liberman GC. Polimorfismo de la proteína ligante de ácidos grasos intestinal (FABP2), obesidad e insulina resistencia. *Rev Med Chil.* 2006;134(3):372–9.
89. Vazquez M, Laguna JC. Receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR), metabolismo energético y aterosclerosis. Peroxisomal proliferator activated receptors (PPARs), energy metabolism and atherosclerosis. *Endocrin y Nutri.* 2000; 47(10):201-311.
90. Masenga S, Kabwe L, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of oxidative stress in Metabolic síndrome. *Int J Mol Sci.* 2023; 26;24(9):7898.
91. Rinella M, Castro Gm Krag A, Terrault N, Newsome P. Reply to: Form NAFLD to MASLD: promise and pitfalls of new definition. *Ann Hepato.* 2024;29(4):101178.
92. Guía de práctica clínica de la EASL-EASD-EASO para el tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Journal of Hepatology.* 2016;64:1388–1402.
93. Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, Levistky J, Tokat Y, Ghobrial M, et al. International liver transplantation consensus statement on end-stage liver disease due to nonalcoholic steatohepatitis and liver transplantation. *Transplantation.* 2019; 34(3):45–56.
94. Aguillín-Osma J, Loango-Chamorro N, Landazuri P. Modelos celulares hepáticos para el estudio del metabolismo de los lípidos. Revisión de literatura. *Rev la Fac Med.* 2019;67(1):109–16.
95. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Iacono O, Bañares R, Abad J,

- Carrión JA et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 5 (41): 328-349.
96. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, Calleja JL, García-Monzón C, et al. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *J Hepatol*. 2020;73(1):17-25.
97. Cholankeril G, Wong RJ, Hu M, Perumpail RB, Yoo ER, Puri P, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the US: Temporal trends and outcomes. *Dig Dis Sci*. 2017;62(10):2915-22.
98. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40:5-10.
99. Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European liver transplant registry study. *J Hepatol*. 2019;71(2):313-22.
100. Thoenes LB, Rostved AA, Pommergaard HC, Rasmussen A. Risk factors for metabolic syndrome after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev*. 2018;32(1):69-77.
101. García-Pajares F, Peñas-Herrero I, Sánchez-Ocaña R, Torres-Yuste R, Cimavilla-Román M, Carbajo-López A et al. Metabolic syndrome after liver transplantation: Five-year prevalence and risk factors. *Transplant Proc*. 2016;48(9):3010-2.
102. Madhwal S, Atreja A, Albeldawdi M, López R, Post A, Costa M. Is Liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl*. 2012; 18:1140-6.
103. Li DW, Lu TF, Hua XW, Dai HJ, Cui XL, Zhang JJ, et al. Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6329-40.

104. Davis BC, Shadab Siddiqui M. Liver transplantation: the role of metabolic syndrome. *Curr Treat Options. Gastroenterol.* 2017;15(2):316–31.
105. Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: Preventable illness or common consequence? *World J Gastroenterol.* 2012;18(28):3627–34.
106. Ruiz-Rebollo ML, Sánchez-Antolín G, García-Pajares F, Fernández-Orcajo P, González-Sagrado M, Cítores-Pascual MA et al. Risk of development of the metabolic syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(2):663–5.
107. Fussner LA, Heimbach J, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Leise M, Watt KD. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, what, and Who Is at Risk. *Liver Transpl.* 2015;21(7):889–96.
108. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(4):403–14.
109. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh M, Mcalister V, Marotta P et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl.* 2007;13(8):1109–14.
110. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ari ZB. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl.* 2011;17(1):15–22.
111. Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, Cywinski J, Lopez R, Eghtesad B et al. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18(3):370–5.
112. Couto CA, Gelape CL, Doycheva IB, Kish JK, Martin P, Levy C.

- Ethnicity predicts metabolic syndrome after liver transplant. *Hepatol Int.* 2013;7(2):741–8.
113. Lunati ME, Grancini V, Agnelli F, Gatti S, Masserini B, Zimbalatti D et al. Metabolic syndrome after liver transplantation: Short-term prevalence and pre- and post-operative risk factors. *Dig Liver Dis.* 2013;45(10):833–9.
 114. Vida-Perez L, Montero-Alvarez JL, Poyato-Gonzalez A, Briceño-Delgado J, Costan-Rodero G, Fraga-Rivas E et al. Prevalence and predictors of metabolic syndrome after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2016;48(7):2519–24.
 115. Adams LA, Arauz O, Angus PW, Sinclair M, Macdonald GA, Chelvaratnam U, et al. Additive impact of pre-liver transplant metabolic factors on survival post-liver transplant. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(5):1016–24.
 116. Lentine KL, Heart C, Chair A, Council A. Emerging evidence on coronary heart disease screening in kidney and liver transplant candidates. *Circulation.* 2023;21(146):299-324.
 117. Riis TH, Møller DL, Høgh J, Knudsen AD, Rostved AA, Akdag D, et al. Characteristics of de novo cancer in liver transplant recipients. *Apmis.* 2023;131(4):135–41.
 118. Rubín A, Sánchez-Montes C, Aguilera V, Juan FS, Ferrer I, Moya A et al. Long-term outcome of long-term liver transplant survivors. *Transpl Int.* 2013;26(7):740–50.
 119. 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 Transplant.* 2001;7(9):811–5.
 120. Egeli T, Unek T, Agalar C, Derici S, Ozbilgin M, Akarsu M et al. Analysis of causes and risk factors for late mortality after liver transplant: How can we obtain better long-term survival?. *Exp Clin Transplant.* 2020;18(2):182–7.
 121. Rabkin JM, De La Melena V, Orloff SL, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Late mortality after orthotopic liver transplantation. *Am*

- J Surg. 2001;181(5):475–9.
112. Vogt DP, Henderson JM, Carey WD, Barnes D. The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. *Surgery*. 2002;132(4):775–80.
123. Borg MAJP, Van Der Wouden EJ, Sluiter WJ, Slooff MJH, Haagsma EB, Van Den Berg AP. Vascular events after liver transplantation: A long-term follow-up study. *Transpl Int*. 2008;21(1):74–80.
124. Izzy M, VanWagner LB, Lee SS, Altieri M, Angirekula M, D Watt K. Understanding and managing cardiovascular outcomes in liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019; 24(2):148-55.
125. De Luca L, Kalafateli M, Bianchi S, Alasaker N, Buzzetti E, Rodríguez-Perálvarez M et al. Cardiovascular morbidity and mortality is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors. *Liver Int*. 2019;39(8):1557–65.
126. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, et al. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2014;20(11):1306–16.
127. Di Maira T, Rubin A, Puchades L, Aguilera V, Vinaixa C ,Garcia M et al. Framingham score, renal dysfunction, and cardiovascular risk in liver transplant patients. *Liver Transpl*. 2015;21(6):812-22.
128. Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D, Loss GE, Cohen AJ , Patel H et al. Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: a cross-sectional study in 389 consecutive patients. *Liver Transpl* 2015;21(1):13-21.
129. Ali A, Mitchell BK, Donovan R, Patel SS, Danyi P, Giles H, et al. Risk Factors and cardiovascular events in orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Liver Dis*. 2023;32(1):51–7.
130. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG et al. Part 3: Adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary

- Resuscitation and Emergency Cardiovascular. *Circulation*. 2020; 20;146.
131. Altieri MH, Liu H, Lee SS. Cardiovascular events after liver transplantation: MACE hurts. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(3):91-5.
 132. Bargehr J, Trejo-Gutierrez JF, Patel T, Rosser B, Aranda-Michel J, Yataco ML et al. Preexisting atrial fibrillation and cardiac complications after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2015; 21(3):314–20.
 133. Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Bañares R. The heart in liver transplantation. *J Hepatol*. 2011;54(4):810–22.
 134. Gallegos-Orozco JF, Charlton MR. Predictors of cardiovascular events after liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2017;21(2):367–79.
 135. Solà E, Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: Current management and future perspectives. *J Hepatol*. 2010;53(6):1135–45.
 136. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Aragonés-Manzanares R, Muñoz-López A, Lebrón-Gallardo M, Antonio González-Correa J. Complicaciones postoperatorias en el trasplante hepático. Relación con la mortalidad. *Med Clin*. 2004;123(9):321–7.
 137. VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, Darling C, Serper M, Hall S et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: An evaluation of the evidence and consensus recommendations. *Am J Transplant*. 2018;18(1):30–42.
 138. Martinez-Pérez S, McCluskey SA, Davierwala PM, Karla S, Nguyen E, Bhat M et al. Perioperative cardiovascular risk assessment and management in liver transplant recipients: A review of the literature merging guidelines and interventions. *J Cardio thorac Vasc Anesth*. 2023;30: S1053-0770(23)00945-X.
 139. VanWagner LB, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S,

- Abecassis M et al. Factors associated with major adverse cardiovascular events after liver transplantation among a national sample. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2684–94.
140. So WZ, Tan FL, Hao DJ, Han C, Yong JN, Syn N et al. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on outcomes before and after liver transplantation. *Dig Liver Dis*. 2022;54(5):614-21.
141. Rimbaş RC, Rimbaş M, Chitroceanu AM, Luchian LM, Pop C, Vinereanu D. Cirrhotic cardiomyopathy in the era of liver transplantation: Time for precise stepwise evaluation. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(4):665–75.
142. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, Altieri M, Findlay JY, Oh JK et al. Redefining cirrhotic cardiomyopathy for the modern era. *Hepatology*. 2020;71(1):334–45.
143. Di Cola S, Cusi G, Lapenna L, Gazda J, Fonte S, Mattana M, et al. Diabetes and metabolic disorders: Their impact on cardiovascular events in liver transplant patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2023;2023:2199193.
144. Hernández Vallejo G, Jiménez Romero C, De Vicente JC. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56:87–99.
145. Mukthinuthalapati PK, Gotur R, Ghabril M. Incidence, risk factors and outcomes of de novo malignancies post liver transplantation. *World J Hepatol*. 2016;8(12):533–44.
146. Jiménez-Romero C, Justo-Alonso I, Cambra-Molero F, Calvo-Pulido J, García-Sesma Á, Abradelo-Usera M et al. Incidence, risk factors and outcome of de novo tumors in liver transplant recipients focusing on alcoholic cirrhosis. *World J Hepatol*. 2015;7(7):942–53.
147. Masuda Y, Mita A, Ohno Y, Kubota, Notake K, Notake T et al. De novo malignancy after adult-to-adult living donor liver transplantation: A single-center long-term Experience. *Transplant*

- Proc. 2023;55(4):952-5.
148. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: A major cause of late death. *Liver Transplant*. 2001;7(11):109–18.
 149. Watt DS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2009;137(6):2010–7.
 150. Colmenero J, Tabrizian P, Bhangui P, Pinato DJ, Rodríguez-Perálvarez ML, Sapisochin G et al. De novo malignancy after liver transplantation: Risk assessment, prevention, and management -guidelines from the ILTS-SETH consensus conference. *Transplantation*. 2022;106(1):30–45.
 151. Liu Q, Yan L, Xu C, Gu A, Zhao P, Jiang ZY. Increased incidence of head and neck cancer in liver transplant recipients: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014;22(14):776
 152. Pruett T. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *Yearb Surg*. 2012;(17):105–6.
 153. Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: A systematic review. *Liver Int*. 2010;30(9):1247–58.
 154. Wahab MA, Abdel-Khalek EE, Elshoubary M, Yassen AM, Salah T, Sultan AM et al. Predictive factors of de novo malignancies after living-donor liver transplantation: A single-center experience. *Transplant Proc*. 2021;53(2):636–44.
 155. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson I V, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: An analysis of the U.S. national transplant database. *Transplantation*. 2012;94(10):990–8.
 156. Rodríguez-Perálvarez M, Colmenero J, González A, Gastaca M, Curell A, Caballero-Marcos A et al. Cumulative exposure to tacrolimus and incidence of cancer after liver transplantation. *Am*

- J Transplant. 2022;22(6):1671–82.
157. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21:137–148.
158. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860–7.
159. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–99.
160. Belladello F, Montorsi F, Martini A. Metabolic syndrome, obesity and cancer risk. *Curr Opin Urol*. 2022;32(6):594–597.
161. Karra P, Winn M, Pauleck S, Bulsiewicz-Jacobsen A, Peterson L, Coletta A et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity*. 2022;30(7):1323–34.
162. Bertomeu-Ruiz A, Zambón-Rados D. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. *Med Integr*. 2002;40(9):394–405.
163. Stary HC, Blankenhorn DH, Glagov S, Insull W, Richardson M, Rosenfeld ME et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Circulation*. 1992;85:391–405.
164. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno JA, et al. Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2019;62(6):677.
165. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: A prospective study and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9286):971–5.
166. Cesari M, Penninx JH, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: Results from the health ABC study. *Circulation*. 2003;108(19):2317–22.

167. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-Reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):19-31.
168. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2107-16.
169. Carbayo-Herencia JA. Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. ¿Pueden influir en la clasificación del riesgo cardiovascular?. *Clin en Investig en Arterioscler*. 2012;24(2):57-70.
170. Talmud PJ, Holmes MV. Deciphering the causal role of sPLA2s and Lp-PLA2 in coronary heart disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2015;35(11):2281-9.
171. Dennis EA, Cao J, Hsu YH, Magrioti V, Kokotos G. Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chem Rev* 2011;111(10):6130-85.
172. Rosenson RS, Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012;33(7):2899-909
173. Fras Z, Tršan J, Banach M. On the present and future role of Lp-PLA2 in atherosclerosis-related cardiovascular risk prediction and management. *Cardiology* 2020;17(4): 954-64.
174. Steen D, O`Donoghue M. Lp-PLA2 Inhibitors for the reduction of cardiovascular events. *Cardiol Ther*. 2013;2(2):125-34.
175. Fang H, Jdd R. Regulación y función de la adiponectina. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63.
176. Barrios V, Gómez-Huelgas R, Rodríguez R, Pablos-Velasco P. Adiponectina, un factor de riesgo cardiovascular emergente. Estudio reference. *Rev Esp cardiol*. 2008; 61(11):1159-67.
177. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein,

- adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(6) 1595-9.
178. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care.* 2002;25(6):971-6.
179. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J.* 2004;68(11):975-81.
180. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(2):93-100.
181. Mallick A, Januzzi JL. Biomarcadores en insuficiencia cardíaca agud. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(6):514-25.
182. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Bioquímica actual, biología molecular y relevancia clínica de los péptidos natriuréticos. *J Cardiol.* 2011;57(2):131-40.
183. Huelmos A, Batlle E, España E, López-Bescos L. Clinical applications of auricular natriuretic peptide plasma level quantification. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31.
184. Schwinger G. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):263-76.
185. Mueller C, McDonald K, Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N et al. Heart failure association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J corazón falla.* Junio de 2019; 21(6): 715-31.
186. Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Cellular and molecular biology of atherosclerotic lesions. *Rev esp cardiol.* 2012; 54(2):218-31.
187. Koskinen PK, Lemström KB. Adhesion molecule P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in enhanced heart allograft arteriosclerosis in the rat. *Circulation.* 2007;95(1):191-6.

188. Macías C, Villaescusa R, Del Valle L, Bofill V, Cordero G, Hernández A et al. Endothelial adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(2):137-44.
189. Gabay C. Interleucina-6 e inflamación crónica. *Artritis Res Térmica.* 2006;8:S3.
190. Romano M, Sironi M, Toniatti C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997;6:315-25.
191. Rodríguez G, Mago N, Rosa F. Papel de la inflamación en la aterogénesis. *Invertir Clin.* 2009;50(1):109-29.
192. Miri Y, Leander K, Eriksson P, Gigante B, Ziegler L. Interleukin 6 trans-signalling and the risk of future cardiovascular events in men and women. *Corazón abierto.* 2021;8(2): e001694.
193. Fragoso JM, Sierra M, Vargas G, Barrios R, Ramírez J. Factor de necrosis tumoral alfa en enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética. *Gac Med Mex.* 2013;149(5):521-30.
194. Zhang H, Park Y, Wu J, et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. 2009;116(3):219-30.
195. Seidel M, Billert H, Kurpisz M. Regulation of eNOS expression in HCAEC cell line treated with opioids and proinflammatory cytokines. *Kardiologia Pol.* 2006;64(2):153-8.
196. Picchi A, Gao X, Belmadani S, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ Res.* 2006;99(1):69-77.
197. Rivera R, Abilés J. Soporte nutricional en el paciente con cirrosis hepática. *Gastroenterol y hepatol.* 2012;35(8):594-601.
198. Bischoff S, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD et al. Guía práctica ESPEN: nutrición clínica en las enfermedades del hígado. *Nutr Hosp.* 2022;39(2):434-72.
199. Zheng M, Fang W, Yu M, Ding R, Zeng H, Huang Y et al. IL-6 and

- IL-10 gene polymorphisms and cirrhosis of liver risk from a comprehensive analysis. *Endocr Disord*. 2021;21(1):242.
200. Mesejo A, Juan M. Cirrosis hepática y encefalopatía: consecuencias clínicas, metabólicas y soporte nutricional. *Hospital Nutricional*. 2008;2:8-18.
201. Kalluru R, Gadde S, Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J, Cherukuri SP. Cirrhotic cardiomyopathy: The interplay between liver and heart. *Cureus*. 2022;14(8):e27969.
202. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Moller S, Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. 2014;1(11):177-86.
203. Wiese S, Mortensen C, Gotze JP, Chirstensen E, Andersen O, Bendtsen F et al. Los marcadores cardíacos y proinflamatorios predicen el pronóstico de la cirrosis. *Int del hígado*. 2014;34(6): 19-30.
204. Coss E, Watt DS, Pedersen R, Dierkhising R, Heimbach JK, Charlton MR. Predictors of cardiovascular events after liver transplantation: a role for pretransplant serum troponin levels. *Liver Transpl*. 2011;17(1):23-31.
205. Głównczyńska R, Raszeja-Wyszomirska J, Janik M, Kostrzewa K, Zygmunt M, Krawczyk M et al. Troponin I is not a predictor of early cardiovascular morbidity in liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2018;50(7):2022-26.
206. Linhares LMC, Oliveira CP, Alvares-da-Silva M.R, Stefano J.T, Barbeiro H.V, Babelero D.F et al. Evolution of biomarkers of atherogenic risk in liver transplantation recipients. *Transplant proc*. 2018;50(10):3650-5.
207. Bernal I, Pascual I, Lanas A, Esquivias P, Piazuelo E, Garcia-Gil F et al. Cardiac function and aminoterminal pro-brain natriuretic peptide levels in liver-transplanted cirrhotic patients?. *Trasplante clínico*. 2012;26(1):111-6.
208. Levey AS, Stevens LS, Schmid CH et al. A new equation to

- estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9):604-11.
209. D'Agostino RB S, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation* 2008; 12(6):743-53.
210. Flemming JA, Kim W, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. *Hepatology.* 2017;65(3):804-12.
211. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, non alcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1090-9.
212. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz HM, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70(4):745-58.
213. Su F, Yu L, Berry K, Liou IW, Landis CS, Rayhill SC et al. Aging of liver transplant registrants and recipients: trends and impact on waitlist outcomes, post-transplantation outcomes, and transplant-related survival benefit. *Gastroenterology* 2016; 150(2):441-53.
214. Ditah I, Ditah F, Devaki P, Ewelukwa O, Ditah C, Njei B et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2001 through 2010. *J Hepatol.* 2014;60(4):691-8.
215. Raval Z, Harinstein ME, Skaro A, Erdogan A, De Wolf AM, Shah S et al. Evaluación del riesgo cardiovascular del candidato a trasplante de hígado. *J. Am Coll Cardiol.* 2011;58(3):223-31.
216. García-Compeán D, Jáquez-quintana JO, González-González JA, Lavelle-González FJ, Villareal-Pérez J, Maldonado-Garza HJ. La diabetes en la cirrosis hepática. *Gastroenterol hepatol.* 2013;

- 36(7):473-82.
217. Penninganga L, Wettergren A, Wilson CH, Chan AW, Steinbruchel DA, Gluud C. Antibody inducción versis corticosteroid induction for liver transplantation recipients. Cochrane data base Sys rev.2014;31(5):CD010252.
218. Rezende L, Angelis MC, Vilela ED, Lima AS, Correia MI. Sobrepeso en receptores de trasplante de hígado. Rev Col Bras Cir. 2013;40(6):502-7.
219. Brandman D. Manejo de la obesidad de candidatos y receptores de la lista de espera de trasplantes de hígado. Enfermedad hepática Clin. 2021;25(1):1-18.
220. Czarnecka K, Czarnecka P, Tronina O, Baczowska T, Durlik M. Multidirectional facets of obesity management in the metabolic syndrome population after liver transplantation. Immun Inflamm Dis. 2022;10(1):3-21.
221. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. Transpl Int. 2005;18(4):461-6.
222. Lattanzi B, D'Ambrosio D, Tavano D, Pitoni D, Mennini G, Corradini S et al. Weight gain and *de novo* metabolic disorders after liver Transplantation. Nutrients. 2019;11(12):3015.
223. Wawrzynowicz-Syczewska M, Karpińska E, Jurczyk K, Laurans L, Boroń-Kaczmarek A. Risk factors and dynamics of weight gain in patients after liver transplantation. Ann Transplant. 2009;14(3):45-50.
224. Wang MC, Lloyd-Jones DM. Cardiovascular Risk Assessment in Hypertensive Patients. Am J Hypertens. 2021;34(6):569-77.
225. Sánchez-Pérez B, Suárez-Muñoz MA, Fernández-Aguilar JL, Aranda JM, Santoyo-Santoyo J. Riesgo cardiovascular en el paciente con trasplante hepático. Med Clin. 2009;1577-1512.
226. Vega-Badillo J. Alteraciones en la homeostasis del colesterol hepático y sus implicaciones en la esteatohepatitis no alcohólica.

- TIP. Revista especializada en ciencias Químico-biológicas. 2017;1(20):57-65.
227. Syed T, Siddiqui M. Atherogenic Dyslipidemia After Liver Transplantation: Mechanisms and clinical implications. *Liver Transpl.* 2021;27(9):1326-33.
228. Cárdenasa A, Sánchez-Fueyob A. Disfunción circulatoria en la cirrosis. Fisiopatología y consecuencias clínicas. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26(7):447-55
229. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2002;73(6):901-6
230. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, De Luca L, Gafoor S, Blei A et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol.* 2006;98(2):178-81.
231. Samson S, Garber A. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):1-23.
232. Harlid S, Myte R, Van Guelpen B. The Metabolic Syndrome, Inflammation, and Colorectal cancer risk: an evaluation of large panels of plasma protein markers using repeated, pre diagnostic samples. *Mediators of Inflammation* 2017; 17:480-489.
233. Grima A, Leon M, Ordoñez B. El síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2005. 5:16D-20D
234. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. insights from Framingham heart study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):299-310
235. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci.* 2007;333 (6):362-71.
236. Ryder E. Una epidemia global: el síndrome metabólico. *An Venez Nutr.* 2005;1(8):105-9.
237. De Luca L, Westbrook R, A. Tsochatzis E. Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient.

- Annals of Gastroenterology 2015;28(2):182-192.
238. Chang A, Cortez A, Condoc A, Bondoc A, Schauer DP, Fitch A et al et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: a preoperative and post-operative concern. *Surgery* 2016; 160(4):1111-7.
239. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 28(4):637-53
240. Sheka AC, Adeyi O, Thomson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Non-alcoholic steatohepatitis: A Review. *AMA.* 2020;323(12):1175-83.
241. Michelotti A, Scordilli M, Palmero L, Guardascione M, Masala M Roncato R et al. NAFLD-Related hepatocarcinoma: the malignant side of metabolic syndrome. *Cells.* 2021;10(8):2034.
242. Sastre L, García R, Gádara JG, Ruiz P, Lombardo J Colmenero J et al. Incidence, predictors, and impact on survival of long-term cardiovascular events after liver transplantation 2020; 104(2):317-25.
243. Baena JM, Del Val JL, Tomás J, Martínez- Martínez JL. Martín R, González I et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(4):367-73.
244. Boin SF, Almeida LV, Udo EY, Stucchi RSB, Cardoso AR, Caruy CA, Leonardi MI et al. Survival analysis of obese patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3225-7.
245. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Omonte E, Amo V, Rodrigo-López JM. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.* 2016;22(28):6416-23
246. Dare AJ, Plank LD, Anthony R, Gane EJ, Harrison B, Orr D et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver transplantation.* 2014;20(3):281-90.

247. Serrano MT, Sabroso S, Esteban LM, Berenguer M, Fondevila, Lorente S et al. Mortality and causes of death after liver transplantation: analysis of sex differences in a Large nationwide cohort. *Transpl Int*. 2022;35:10263.
248. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients *Liver Transpl*. 2003;9(7):741-7.
249. Bahirwani R, Campell MS, Siropaides T, Markmann J, Olthoff K, Shaked A et al. Transplantation: impact of pretransplant renal insufficiency. *Liver Transpl*. 2008;14(5):665-71.
250. Sezer S, Karakan S, Erimis B, Colak T, Haberal M. Risk factors for kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function. *Transplant Proc*. 2011;43(2):609-11.
251. Saliba F, Lakehal M, Pegeaux GP, Roche B, Vanlemmens C, Duvoux C et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. *Liver Transpl*. 2007;13(1):136-44.
252. Gallagher J, Leroith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol Rev*. 2015;95(3):727-48.
253. Kin DS, Scherer P. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes Metab J*. 2021;45(6):799-812
254. Yao FY, Gautam M, Palese C, Rebres R, Terrault N, Roberts JP et al. De novo malignancies following liver transplantation: a case-control study with long-term follow-up. *Clin Transplant*. 2006; 20(5):617-23.
255. Burra P, Rodríguez-Castro K. Neoplastic disease after liver transplantation: Focus on de novo neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8753-68
256. Aberg F, Pukkala E, Höckerstedt K, Sankila R, Isoniemi H. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-

- based study. *Liver Transpl.* 2008;14(10):1428-36.
257. Zhao B, Li G, Ren L, Lai L, Ye H, Wang Z et al. The relationship and clinical significance of Hepc-20, LpPLA2, PTX3, and acute myocardial infarction in patients with varying degrees of coronary artery disease. *Altern Ther Health Med.* 2023;29(6):316-21.
258. Carlquist JF, Muhlestein JB, Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a new biomarker for cardiovascular risk assessment and potential therapeutic target *Expert. Rev Mol Diagn.* 2007;7(5):511-7.
259. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, Mc Mahon AD, Ford I, Cooney J et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland coronary prevention study group. *N Engl J Med.* 2000 ;343(16):1148-55.
260. Da Silva T, Costa-Silva M, Correa C, Denardin G, Ayres ML, Pacheco MS et al. Clinical Significance of serum adiponectin and resisting levels in liver cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2018;17(2):286-99.
261. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18(3):263-70.
262. González-Juanatey JR, Lago F, Eiras S, Teijeira-Fernández E. Adipocitocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular. Perspectivas fisiopatológicas y clínicas. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(2):9-16
263. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J.* 2006;27 (19):2300-9.
264. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, Farber-Eger E, Wells QS,

- Bachmann KN, Xu M, Harrell FE, Wang TJ. B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with and without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2079-88
265. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwa NR, Ray KK, Gobin R, Saleheen D et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*. 2009;120(22):2177-87.
266. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem*. 2007; 53(5):813-22.
267. Doron D, Muñoz M. Marcadores cardíacos y riesgo cardiovascular. *Rev Med Clin*. 2015;2(26):133-41.
268. Goenlandia P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad Z et al. Guía de 2010 de la ACCF/AHA para la evaluación del riesgo cardiovascular en adultos asintomáticos: un informe de la Fundación del Colegio Americano de cardiología/grupo de trabajo de la asociación Americana del corazón sobre pautas de práctica. *J. Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):50-103.
269. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):240–327.
270. Liu H, Nguyen H, Tae K, Lee S. Pathogenic Mechanisms Underlying Cirrhotic Cardiomyopathy. *Front Netw Physiol*. 2022;2:849253.
271. Pentiuk N, Mostovoy Y, Motsiuk V, Demchuk A, Nekrut D. NT-proBNP level in patients with liver cirrhosis: relation to portal hypertension and cardiovascular changes. *Georgian Med News*. 2019;8:26-32
272. Sezgin B, Cindoglu C, Uyanikoglu A, Yenice N. Association of

- Cirrhosis and Cardiomyopathy. *Euroasiático J Hepato gastroenterol.* 2019; 9(1):23-6.
273. Cavalcante J, Sampaio M, Hernandez R, Macedo K, Nayara J, Rezende VH et al. Relationship between circulating VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and MMP9 and the extent of coronary lesions. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:203.
274. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet.* 2001 ;358(9286):971-6
275. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Curtin R, Crean PA, Walsh M. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. *Heart.* 2001;85(6):623-7
276. Hernandez D, Trinanès J, Salido E, Pitti S, Rufino M, Gonzalez-Posada JM, Torres A: Artery wall assessment helps predict kidney transplant outcome. *Plos one.* 2015;10(6): e0129083
277. Ghamri RA, Alghalayini KW, Baig M. Correlation of cardiovascular risk parameters with serum IL.6 and C-RP in myocardial infarction. *Niger J Clin Pract.* 2022;25(3):299-303.
278. Wang XH, Liu SQ, Wang YL Jin Y. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome. *Genet Mol Res.* 2014;13(2):4260-6.
279. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or non-invasive strategy. *JAMA.* 2001;286(17):2107-11
280. Tan J, Hua Q, Gao J, Fan ZX. Clinical implications of elevated serum interleukin-6, soluble CD40 ligand, metalloproteinase-9, And tissue inhibitor of metallopro- teinase-1 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2008;31(9):413-8.

281. Pérez-Fernández R, Kaski JC. Interleucina-6 y enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2002;7(55): 738-50.
282. Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(5):433-46.
283. González M, Ruiz-Ros JA, Pérez-Paredes M, Lozano ML, García-Almagro FJ, Francisco Martínez-Corbalán F et al. Valor pronóstico del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev esp Cardiol.* 2007;60(12):1233-4
284. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000; 101(18):2149-53.
285. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden?. *Isr Med Assoc J.* 2008; 10(7):494-8.

ANEXOS

Anexo I: Modelo de consentimiento escrito para los pacientes que se han recogido las muestras de plasma congelado.



MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: Impacto del cambio en el perfil metabólico del paciente candidato a trasplante hepático en la evolución y riesgo cardiovascular post-trasplante. Correlación con biomarcadores basales de daño endotelial.

Yo, (nombre y apellidos).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Julia Herreras López

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre:
Fecha:

Nombre: Julia Herreras López
Fecha: 17.02.21

Anexo II: Declaración de cumplimiento de protección de datos.



DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO DEL REGLAMENTO DE PROTECCIÓN DE DATOS (RGPD) Y LA LEY ORGÁNICA DE PROTECCIÓN DE DATOS

D/D^a Julia Herreras López DNI nº 24395191B, como investigador/a principal del proyecto: "Impacto del cambio en el perfil del candidato a trasplante hepático en los últimos años en la evolución post trasplante y riesgo cardiovascular. Correlación con biomarcadores de daño endotelial"

DECLARO:

- Que, en el tratamiento de los datos de los pacientes, que se generen en el desarrollo del citado proyecto de investigación, se cumple el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999.
- Si se ha elaborado una base de datos con la información de los pacientes, se habrán dissociado los datos que identifican al paciente (Se preservarán los datos de identificación personal del paciente, separándolos de los de carácter clínico-asistencial).

En Valencia a, 17 de Febrero de 2021

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'J' followed by a loop and a horizontal stroke.

Fdo.: **El/la Investigador/a Principal**

Anexo III: Protocolo de ELISA para LP-PLA2 (FineTest).



(For Research Use Only. Not For Use In Diagnostic Procedures!)

FineTest®

Human LpPLA2 (Phospholipase A2, Lipoprotein Associated) ELISA Kit

Catalogue No.: EH3302

Revision: V4.0

Size: 48T/96T

Please do not mix and use reagents from different kits or different batches. Otherwise, it might not work properly.

Please read the manual carefully before use. Feel free to contact us if you have any questions.

Email fine@fn-test.com

Website <https://www.fn-test.com/>

Please provide the batch number (see kit label) for more rapid response and services.

It's strongly recommended to use this kit within the expiry date printed on the kit label.

Principle of the Assay

This kit was based on sandwich enzyme-linked immune-sorbent assay technology. Anti LpPLA2 antibody was pre-coated onto the 96-well plate. The biotin conjugated anti LpPLA2 antibody was used as the detection antibody. The standards and pilot samples were added to the wells subsequently. After incubation, unbound conjugates were removed by wash buffer. Then, biotinylated detection antibody was added to bind with LpPLA2 conjugated on coated antibody. After washing off unbound conjugates, HRP-Streptavidin was added. After a third washing, TMB substrates were added to visualize HRP enzymatic reaction. TMB was catalyzed by HRP to produce a blue color product that turned yellow after adding a stop solution. Read the O.D. absorbance at 450nm in a microplate reader. The concentration of LpPLA2 in the sample was calculated by drawing a standard curve. The concentration of the target substance is proportional to the OD450 value.

Kit Components and Storage

The sealed kit can be stored at 2-8 °C. The storage condition for opened kit is specified in the table below:

No.	Item	Size(48T)	Size(96T)	Storage Condition for Opened Kit
E001	ELISA Microplate(Dismountable)	8×6	8×12	Put the rest strips into a sealed foil bag with the desiccant. Stored for 1 month at 2-8°C; Stored for 6 month at -20°C
E002	Lyophilized Standard	1vial	2vial	Put the rest standards into a desiccant bag. Stored for 1 month at 2-8°C; Stored for 6 month at -20°C
E003	Biotin-labeled Antibody(Concentrated, 100X)	60ul	120ul	2-8°C (Avoid Direct Light)
E034	HRP-Streptavidin Conjugate(SABC, 100X)	60ul	120ul	
E024	TMB Substrate	5ml	10ml	
E039	Sample Dilution Buffer	10ml	20ml	2-8°C
E040	Antibody Dilution Buffer	5ml	10ml	
E049	SABC Dilution Buffer	5ml	10ml	
E026	Stop Solution	5ml	10ml	
E038	Wash Buffer(25X)	15ml	30ml	
E006	Plate Sealer	3 pieces	5 pieces	
E007	Product Description	1 copy	1 copy	

Note: The liquid reagent bottle contains slightly more reagent than indicated on the label. Please use pipette accurately measure and do proportional dilution.

Anexo IV: Protocolo Luminex. ProcartaPlex Multiplex immunoassay.

ProcartaPlex™ Multiplex Immunoassay
Assay protocol overview



Assay protocol overview

