

**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO
HIDROCARBONADO EN PACIENTES CIRRÓTICOS
SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO. IMPACTO
DEL CONTROL INTENSIVO DE LA GLUCEMIA
DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA.**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Agustín Ramos Prol

Dirigida por:

Dr. Juan Francisco Merino Torres

Dr. Vicente Pallarés Carratalá

PROGRAMA DE DOCTORADO DE CIENCIAS DE LA SALUD

Unidad Predepartamental de Medicina.

Facultad de Ciencias de la Salud, Universitat Jaume I de Castelló. Año 2017.



Juan Francisco Merino Torres, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital La Fe de Valencia.

Vicente Pallarés Carratalá, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia y Profesor Asociado de la Unidad Predepartamental de Medicina de la Universitat Jaume I de Castellón.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Estudio de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático. Impacto del control intensivo de la glucemia durante la estancia hospitalaria” ha sido realizado íntegramente por Agustín Ramos Prol bajo nuestra supervisión. Dicho trabajo está concluido y, en nuestro criterio, reúne todos los méritos necesarios para optar al Grado de Doctor por la Universitat Jaume I de Castellón.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación.

Fdo Doctor

Juan Francisco Merino Torres

Fdo Doctor

Vicente Pallarés Carratalá

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de todo un equipo. Quisiera agradecer especialmente a:

Juan Francisco Merino, por animarme a comenzar este trabajo y por apoyarme durante toda la elaboración del proyecto. Sin su inestimable ayuda, este proyecto no hubiera sido posible.

Vicente Pallarés, por su dedicación y colaboración durante el proyecto, y por su ayuda a la hora de realizar los trámites para presentar el proyecto.

David Hervás, responsable de la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, pues su ayuda en el análisis estadístico ha sido imprescindible para realizar el proyecto.

Todos mis compañeros de trabajo, por el buen ambiente que ha habido siempre.

Mi familia y amigos, necesarios para seguir adelante, con especial mención a:

Mis abuelos, presentes y no presentes, que me transmiten su energía.

Mi madre, por sus abrazos infinitos y su amor incondicional.

Mi padre, por confiar en mí siempre y por ser mi “chófer” favorito.

Mi mujer, por apoyarme y animarme siempre, y por ayudarme a afrontar mejor los períodos de mayor estrés.

Guillermo, cuya sonrisa me hace el padre más feliz del mundo.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	11
ABREVIATURAS	13
INTRODUCCIÓN	17
1. METABOLISMO HIDROCARBONADO	17
1.1 Fisiología del metabolismo hidrocarbonado.....	17
1.2 Regulación de la secreción de insulina.....	18
1.3 Resistencia a la acción de insulina.....	20
1.4 Cuantificación de la resistencia a la insulina y de la función de la célula beta pancreática en el ámbito clínico.....	22
2. DIABETES MELLITUS	24
2.1 Epidemiología	24
2.2 Definición, clasificación y patogénesis de la diabetes	27
2.3 Diagnóstico de diabetes y categorías de riesgo aumentado de diabetes.....	31
2.4 Objetivos glucémicos de la diabetes.....	32
3. HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO.....	35
3.1 Causas de hiperglucemia en el paciente hospitalizado	35
3.2 Prevalencia de diabetes en el hospital.....	35
3.3 Impacto de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.....	36
3.4 Objetivos glucémicos en el paciente hospitalizado.....	37
4. CIRROSIS HEPÁTICA	47
4.1 Introducción.....	47
4.2 Etiología.....	47
4.3 Patogenia.....	50
4.4 Complicaciones e historia natural de la cirrosis hepática	51
4.5 Carcinoma hepatocelular.....	52
4.6 Modelos pronósticos en la cirrosis hepática	53
5. TRASPLANTE HEPÁTICO	57
5.1 Introducción.....	57
5.2 Indicaciones del trasplante hepático	57
5.3 Contraindicaciones del trasplante hepático	58
5.4 Priorización del trasplante.....	59
5.5 Inmunosupresión en el trasplante hepático	59
6. CIRROSIS HEPÁTICA Y DIABETES	64
6.1 Metabolismo hidrocarbonado en pacientes con cirrosis hepática	64
6.2 Metabolismo hidrocarbonado y VHC.....	69
6.3 Metabolismo hidrocarbonado y carcinoma hepatocelular.....	73
7. TRASPLANTE HEPÁTICO Y DIABETES.....	75
7.1 Metabolismo hidrocarbonado en pacientes sometidos a trasplante hepático	75
7.2 Medicación inmunosupresora y diabetes	78
7.3 Morbimortalidad de la diabetes en pacientes sometidos a trasplante hepático	82
7.4 Tratamiento intensivo con insulina en pacientes sometidos a trasplante hepático.....	85
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	89
PACIENTES Y MÉTODOS	93

Índice

1. ESTUDIO 1: ALTERACIONES EN EL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN PACIENTES CON CIRROSIS ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	93
1.1 <i>Participantes</i>	93
1.2 <i>Procedimientos</i>	97
1.3 <i>Análisis estadístico</i>	101
2. ESTUDIO 2: EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIABETES 10 AÑOS DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	102
2.1 <i>Participantes</i>	102
2.2 <i>Procedimientos</i>	106
2.3 <i>Análisis estadístico</i>	108
3. ESTUDIO 3: IMPACTO EN LA MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON DIABETES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO	109
3.1 <i>Participantes</i>	109
3.2 <i>Control glucémico y pautas de insulina</i>	114
3.3 <i>Variables registradas</i>	120
3.4 <i>Análisis estadístico</i>	121
RESULTADOS.....	123
1. ESTUDIO 1: ALTERACIONES EN EL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN PACIENTES CON CIRROSIS ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	123
1.1 <i>Características basales antes del trasplante hepático</i>	123
1.2 <i>Diabetes y características de los pacientes a los 6 meses tras el trasplante.</i>	124
1.3 <i>Diabetes y características de los pacientes a los 12 meses tras el trasplante.</i>	125
1.4 <i>Área bajo la curva de la glucemia en los test de tolerancia oral a la glucosa</i>	129
1.5 <i>Medidas de sensibilidad a la insulina y de liberación de insulina.</i>	130
1.6 <i>Factores de riesgo para presentar diabetes antes del trasplante.</i>	131
1.7 <i>Factores de riesgo para presentar diabetes a los 12 meses del trasplante.</i>	132
2. ESTUDIO 2: EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIABETES 10 AÑOS DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	133
2.1 <i>Características basales de los pacientes.</i>	133
2.2 <i>Mortalidad.</i>	134
2.3 <i>Rechazo del injerto.</i>	135
2.4 <i>Eventos cardiovasculares.</i>	137
3. ESTUDIO 3: IMPACTO EN LA MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON DIABETES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO	139
3.1 <i>Características basales de los pacientes.</i>	139
3.2 <i>Tasa de rechazo del injerto (3 meses).</i>	142
3.3 <i>Tasa de rechazo del injerto (5 años).</i>	144
3.4 <i>Mortalidad.</i>	145
3.5 <i>Tasa de infecciones que requieran ingreso hospitalario.</i>	146
3.6 <i>Control glucémico y número de hipoglucemias.</i>	147
DISCUSIÓN.....	153
CONCLUSIONES.....	175
BIBLIOGRAFÍA	177
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	205
1. PUBLICACIONES.....	205
2. COMUNICACIONES A CONGRESOS	205
2.1 <i>Presentaciones orales</i>	205

2.2	<i>Presentaciones de póster o publicación en revista de congreso</i>	205
3.	PREMIOS.....	207
ANEXOS		209
1.	ANEXO 1	209
1.1	<i>Analítica y exploraciones complementarias a solicitar al ingreso</i>	209
1.2	<i>Preparación y tratamiento pretrasplante</i>	209
1.3	<i>Analítica y exploraciones complementarias a solicitar en reanimación</i>	209
2.	ANEXO 2	210
2.1	<i>Inmunosupresión: pauta de inducción</i>	210
2.2	<i>Profilaxis antibiótica</i>	211
2.3	<i>Profilaxis CMV</i>	211
2.4	<i>Profilaxis antifúngica</i>	211
2.5	<i>Profilaxis infección VHB</i>	212

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Los 10 principales países por número de personas con diabetes (20-79 años), 2013 y 2035. Modificado de Atlas de la Diabetes IDF 2013 ⁴⁹	25
Tabla 2. Otros tipos específicos de diabetes <i>mellitus</i> ⁶⁵	30
Tabla 3. Diagnóstico de diabetes ⁶⁹	31
Tabla 4. Etiología de la cirrosis hepática.	50
Tabla 5. Puntuación de Child-Pugh.	54
Tabla 6. Clasificación de Child-Pugh y pronóstico de mortalidad.	54
Tabla 7. Índice de MELD y pronóstico de mortalidad ¹²⁸	56
Tabla 8. Objetivos de control glucémico	114
Tabla 9. Pauta de escala móvil de insulina en el grupo de tratamiento intensivo.	116
Tabla 10. Protocolo de perfusión de insulina intravenosa.....	117
Tabla 11. Dosis correctora de insulina prandial.	118
Tabla 12. Pauta de escala móvil de insulina en el grupo de tratamiento convencional.	119
Tabla 13. Características basales de los pacientes antes del trasplante.....	124
Tabla 14. Características de los pacientes a los 6 meses del trasplante.	125
Tabla 15. Características de los pacientes a los 12 meses del trasplante.	127
Tabla 16. Medidas de sensibilidad a la insulina y de liberación de insulina.	130
Tabla 17. Características basales de los pacientes en el estudio 2.	134
Tabla 18. Características basales de los pacientes con diabetes en el estudio 3.	140
Tabla 19. Características basales de los pacientes sin diabetes en el estudio 3.	142
Tabla 20. Control glucémico durante los primeros 10 días de hospitalización.....	149

FIGURAS

Figura 1. Curvas de mortalidad en pacientes en el grupo de tratamiento con infusión de insulina-glucosa y en el grupo de tratamiento convencional del estudio Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) durante 1 año de seguimiento.....	38
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento intensivo con insulina o tratamiento convencional en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)..	39
Figura 3. Número de muertes en la Unidad de Cuidados Intensivos según la puntuación Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)..	39
Figura 4. Pacientes, objetivos de control glucémico y objetivo primario en el estudio NICE-SUGAR.	42
Figura 5. Grado de control glucémico por ramas en el estudio NICE-SUGAR.....	43
Figura 6. Tasa de mortalidad en el estudio NICE-SUGAR.....	43
Figura 7. Relación entre el valor medio de glucemia plasmática y mortalidad después de un ajuste multivariable.....	44

Figura 8. Riesgo de mortalidad en ensayos clínicos comparando terapia intensiva de insulina (TII) y control glucémico convencional estratificado según el tipo de UCI.	45
Figura 9. Objetivos glucémicos en el paciente hospitalizado.	46
Figura 10. Concentración de insulina plasmática y captación corporal total de glucosa en 8 sujetos cirróticos (barras rayadas) y en 12 controles (barras en blanco) en estado basal y tras estudio mediante clamp euglucémico hiperinsulinémico con calorimetría indirecta.....	65
Figura 11. Oxidación de glucosa y metabolismo no oxidativo de la glucosa en pacientes cirróticos (barras rayadas) y en grupo control (barras en blanco) durante el clamp euglucémico hiperinsulinémico.....	66
Figura 12. Producción de glucosa hepática en sujetos cirróticos (barras rayadas) y controles (barras en blanco) en estado basal y durante los tres pasos del clamp euglucémico hiperinsulinémico.....	67
Figura 13. Odds ratio para diabetes según la presencia de marcadores de infección por VHC (anti-VHC o RNA VHC) y actividad enzimática (GPT y GGT).	73
Figura 14. Incidencia de diabetes en pacientes con trasplante renal que recibieron ciclosporina y tacrólimus.....	80
Figura 15. Pacientes incluidos en el estudio 1.	94
Figura 16. Pacientes incluidos en el estudio 2.	103
Figura 17. Pacientes incluidos en el estudio 3 en el grupo de tratamiento intensivo.	110
Figura 18. Pacientes incluidos en el estudio 3 en el grupo de tratamiento convencional.	111
Figura 19. Diabetes y prediabetes antes, a los 6 y a los 12 meses del trasplante.	128
Figura 20. Área bajo la curva del test de tolerancia oral a la glucosa antes, a los 6 y a los 12 meses del trasplante.	129
Figura 21. Valores medios e intervalo de confianza al 95% de los valores del índice de sensibilidad a la insulina compuesto antes, a los 6 meses y a los 12 meses del trasplante.	131
Figura 22. Curva de supervivencia que compara a los pacientes con diabetes y sin diabetes.	135
Figura 23. Tasa de rechazo del injerto en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes.....	136
Figura 24. Curva de supervivencia del injerto hepático en pacientes con diabetes y sin diabetes.	137
Figura 25. Tasa de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes y sin diabetes.	138
Figura 26. Tasa de rechazo del injerto a los 3 meses del trasplante hepático para los dos tipos de protocolos (convencional e intensivo) en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes.....	143
Figura 27. Gráfico de supervivencia del injerto a los 3 meses.....	144
Figura 28. Tasa de rechazo del injerto a los 5 años del trasplante hepático para los dos tipos de protocolos (convencional e intensivo) en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes..	145
Figura 29. Tasa de infecciones que requirieron ingreso hospitalario a los 5 años del trasplante hepático para los dos tipos de protocolos (convencional e intensivo) en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes.	147
Figura 30. Hipoglucemias graves para los dos tipos de protocolos (convencional e intensivo) en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes.	151

ABREVIATURAS

A

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ADA: American Diabetes Association

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

C

CBP: Cirrosis biliar primaria

CHC: Carcinoma hepatocelular

D

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

d-GTP: desoxi-guanina trifosfato

DIGAMI: Diabetes mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

E

EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica

G

GBA: Glucemia basal alterada

GIP: Péptido insulínotropo dependiente de glucosa

GLP-1: Péptido afín al glucagón

GMP: Guanosina monofosfato

GR: receptor glucocorticoide

GTP: Guanosina trifosfato

H

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HNF1 α : Factor nuclear hepático 1 α

HNF3 β : Factor nuclear hepático 3 β

HNF4 α : Factor nuclear hepático 4 α

HOMA: Homeostasis Model Assessment

HOMA-IR: Modelo homeostático para la evaluación de la resistencia a la insulina

HOMAScre: Modelo homeostático para la evaluación de la función beta

HR: Hazard ratio

HTA: Hipertensión arterial

I

IC: Intervalo de confianza

IDF: International Diabetes Federation

IGF: Factor de crecimiento similar a la insulina

IHC: Intolerancia hidrocarbonada

IMA: Infarto de miocardio agudo

IMC: Índice de masa corporal

INR: Ratio normalizado internacional del ratio de protrombina

ISIC: Índice de sensibilidad a la insulina compuesto

IPF1: factor 1 promotor de la insulina

M

MELD: Model for End-stage Liver Disease

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

mTOR: Diana de rapamicina en mamíferos

N

NCOAC5: Nuclear receptor co-activator 5

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

O

OR: Odds ratio

OMS: Organización Mundial de la Salud

P

PFI: Primera fase de liberación de insulina

Q

QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

R

Abreviaturas

RR: Riesgo relativo

S

SFI: Segunda fase de liberación de insulina

T

TIPS: Shunt portosistémico intrahepático transyugular

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TTOG: Test de tolerancia oral a la glucosa

U

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UNOS: United Network for Organ Sharing

V

VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VHE: Virus de la hepatitis E

INTRODUCCIÓN

1. METABOLISMO HIDROCARBONADO

1.1 Fisiología del metabolismo hidrocarbonado

La concentración de glucosa en la circulación está controlada más estrechamente que la de cualquier otro elemento energético. El mecanismo para mantener este control es complejo. La regulación implica, por una parte, la producción de glucosa en el hígado a partir de la glucogenólisis (hidrólisis de las moléculas de glucógeno) y la gluconeogénesis (formación de glucosa a partir de lactato, aminoácidos y glicerol) y, en menor medida, de la gluconeogénesis en los riñones y en el intestino delgado. Por otra parte, implica la depuración de glucosa por parte del músculo esquelético, del tejido adiposo y de diversos órganos, como el propio hígado. La insulina estimula la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo, e inhibe la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La insulina también inhibe la lipólisis del tejido adiposo y la proteólisis, y aumenta la síntesis de proteínas. El glucagón, las catecolaminas, la hormona de crecimiento y los glucocorticoides son hormonas contrarreguladoras y realizan el efecto contrario. Estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis, inhiben la utilización de glucosa en el músculo y favorecen la lipólisis¹.

Los hidratos de carbono tienen una función fundamentalmente energética en el organismo, el cual también puede conseguir energía de las grasas y, en menor medida, de las proteínas. La necesidad de energía del organismo es constante, por lo que requiere de reservorios para los períodos de tiempo en los que no se ingiere alimentos. La energía se puede almacenar en forma de glucógeno en el hígado y en el músculo, en forma de triglicéridos en el tejido adiposo y en forma de proteínas tisulares. Durante el ayuno se utilizan estos reservorios, principalmente el glucógeno y los triglicéridos, para proporcionar energía para el metabolismo y la función de los órganos. La oxidación de hidratos de carbono proporciona 4 kcal/g, la de las grasas 9 kcal/g y la de las proteínas 4 kcal/g. El mayor reservorio de glucógeno es el músculo esquelético, aunque el principal reservorio de glucógeno a partir del cual se puede liberar glucosa libre a la circulación es el hígado. Algunos tejidos son altamente dependientes de la glucosa. Por

Introducción

ejemplo, la glucosa es la principal fuente de energía del cerebro y de la médula renal, y prácticamente la única de los eritrocitos y de la retina².

Durante las horas siguientes a una ingesta de hidratos de carbono, la glucosa que se absorbe en el aparato digestivo cubre las necesidades metabólicas del organismo. Durante este período las concentraciones plasmáticas de insulina son altas y las de glucagón son bajas, estimulándose la síntesis de glucógeno en el hígado y músculo. Durante el ayuno la concentración de insulina disminuye y la de glucagón aumenta. Esto favorece la producción de glucosa endógena a partir de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis. Aunque estos dos procesos para formar glucosa se producen en muchos tejidos, sólo el hígado y el riñón pueden liberar la glucosa a la circulación general, pues son los únicos que expresan glucosa-6-fosfatasa, enzima necesaria para poder liberar glucosa a la circulación general. El músculo aprovecha la propia glucosa que produce para la obtención de energía, si bien sí que puede liberar a la circulación general lactato, piruvato y alanina, que se producen en el metabolismo de glucógeno muscular, y ser captados para la síntesis de glucosa en el hígado, desde donde sí puede ser liberada a la circulación^{3,4}.

La glucosa puede ser aprovechada para distintos procesos metabólicos: puede ser almacenada en forma de glucógeno, puede dar lugar a piruvato mediante la glucólisis, y puede ser convertida en ácidos grasos (que pueden ser almacenados como triglicéridos, usados para sintetizar colesterol o aprovechados para formar cuerpos cetónicos).

1.2 Regulación de la secreción de insulina

La insulina es una hormona peptídica que se sintetiza, almacena y secreta en las células beta pancreáticas. Se sintetiza como proinsulina en los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso, se escinde en proinsulina y se transporta al aparato de Golgi donde se almacena en gránulos secretores que se localizan cerca de la membrana celular. La proinsulina se escinde en moléculas de insulina y péptido C dentro de los gránulos secretores. Cuando tiene lugar el proceso de secreción de insulina, se fusionan los gránulos con la membrana celular y se produce la exocitosis de insulina, proinsulina y

péptido C. El 50% de la insulina total liberada se secreta en condiciones basales y el resto en respuesta a la ingesta de alimentos^{5,6}.

El principal regulador de la secreción de insulina es la glucosa. La secreción de insulina no responde como función lineal a la concentración de glucosa, sino que sigue una curva sigmoidea, con un umbral que corresponde a la glucemia en situación de ayuno y con el segmento de la pendiente de la curva que corresponde al intervalo de glucemias que se alcanza en el estado postprandial.

La secreción basal de insulina es pulsátil, con una periodicidad de 9 a 14 minutos⁷. Los incrementos rápidos de la concentración de glucosa plasmática producen una secreción aguda de insulina que dura unos 10 minutos, con un pico a los 3 a 5 minutos^{8,9}. A esta secreción se la conoce como la primera fase de la liberación de insulina y se produce por la liberación de los gránulos adyacentes a la membrana celular. Si la concentración de glucosa permanece elevada, se produce un aumento sostenido de secreción de insulina. A esta secreción se la conoce como la segunda fase de la liberación de insulina, y se produce por la liberación de insulina almacenada y de insulina sintetizada de nuevo.

La regulación de la secreción de insulina por parte de la glucosa se produce de dos maneras: mediante una acción directa al penetrar la glucosa en las células beta pancreáticas a través de los transportadores GLUT2, y mediante una acción indirecta aumentando la acción de otros estimuladores de la insulina. De este modo, se ha comprobado que la secreción de insulina es mayor en respuesta a la administración oral de glucosa que a la administración intravenosa¹⁰. Este efecto se conoce como efecto incretina, y se debe a la acción de varias hormonas peptídicas gastrointestinales que se liberan en el período postprandial y viajan por el torrente sanguíneo hasta las células beta pancreáticas incrementando su sensibilidad a la glucosa. Las principales son el péptido insulínotropo dependiente de la glucosa (GIP) y el péptido afín al glucagón 1 (GLP-1).

Las hormonas producidas por las células alfa y beta pancreáticas también regulan la liberación de insulina. El glucagón tiene un efecto estimulador de la célula beta y la somatostatina tiene un efecto supresor^{11,12}.

Por último, la regulación de la secreción de la insulina también está influida por el sistema nervioso autónomo. Las fibras nerviosas simpáticas inhiben la secreción de insulina, mientras que las fibras del nervio vago la estimulan¹³⁻¹⁵. Mediante este reflejo, con la visión y el olor de los alimentos, se puede regular la secreción postprandial de insulina, reduciendo el incremento precoz de la glucemia tras la ingesta de alimentos.

1.3 Resistencia a la acción de insulina

La insulina tiene diversos efectos en el metabolismo de la glucosa, que incluyen: inhibición de la glucogenolisis y gluconeogénesis, estimulación de la síntesis de glucógeno, aumento del transporte de glucosa en el músculo y tejido adiposo, y aumento de la glicolisis en músculo y tejido adiposo. Se define la resistencia a la insulina, como una respuesta disminuida a la acción de la insulina. Se refiere a un estado en el que a una concentración determinada de insulina se produce una respuesta atenuada en el metabolismo de la glucosa¹⁶. Tiene como mecanismo compensador la hiperproducción de insulina (hiperinsulinismo), que se puede acompañar de glucemia plasmática normal. Sólo cuando la hiperinsulinemia compensadora resulta insuficiente para mantener la homeostasis, aparece la intolerancia a la glucosa y la diabetes *mellitus*.

La resistencia a la insulina tiene causas genéticas y ambientales. Se sabe que existe una predisposición genética para la resistencia a la insulina por la elevada prevalencia en ciertas poblaciones como los isleños Nauru del Pacífico, los indios Pima en Arizona y la población Wanigela de Papúa-Nueva Guinea¹⁷⁻¹⁹. Normalmente, este tipo de herencia es poligénica, pero existen algunos trastornos raros con herencia monogénica de la resistencia a la insulina que dan lugar a formas extremas del trastorno, como el Leprechaunismo, el síndrome de Rabson-Mendenhall, la lipodistrofia parcial familiar o la lipodistrofia generalizada congénita^{20,21}. Los factores ambientales que favorecen la resistencia a la insulina incluyen la obesidad y el exceso de nutrientes, el envejecimiento, algunas endocrinopatías que dan lugar a un aumento de hormonas contrarreguladoras (síndrome de Cushing, acromegalia), la cirrosis hepática y algunos fármacos (glucocorticoides, inhibidores de la proteasa).

La asociación de la obesidad a la resistencia a la insulina se debe a la mayor producción de moléculas proinflamatorias derivadas del tejido adiposo, y a la alteración en la secreción de varias hormonas que se liberan en el tejido adiposo, como son la adiponectina, la leptina y la resistina²²⁻²⁶. Por otro lado, el exceso de nutrientes que da lugar a la obesidad, incrementa la disponibilidad de glucosa y de ácidos grasos libres que pueden afectar a la acción de la insulina. La hiperglucemia crónica produce resistencia a la insulina produciendo una regulación a la baja del sistema de transporte de la glucosa y un defecto de la síntesis de glucógeno estimulada por la insulina. La elevación crónica de la concentración de ácidos grasos libres también produce resistencia a la insulina tanto en el tejido muscular como en el hígado. En cuanto al envejecimiento, parece contribuir a la resistencia a la insulina debido al incremento de la masa grasa y al aumento de la adiposidad visceral, la elevación de las concentraciones circulantes de proteínas inflamatorias y el incremento de la acumulación celular de triglicéridos^{27,28}.

Es importante identificar a las personas con resistencia a la insulina, pues predispone a la intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, la dislipemia, la aterosclerosis y varios tipos de cáncer (colon, mama, endometrio)^{29,30}. La hiperglucemia es la presentación clásica de la resistencia a la insulina, pero como hemos comentado anteriormente, muchos pacientes con resistencia a la insulina no presentan hiperglucemia. Sin embargo, pueden presentar otras características que pueden sugerir la presencia de resistencia a la insulina: acantosis nigricans, hiperandrogenismo ovárico (síndrome de ovario poliquístico), lipodistrofia, alteración del crecimiento o calambres musculares no relacionados con el ejercicio.

En el ámbito de la investigación, el clamp euglucémico-hiperinsulinémico es la técnica considerada como *gold standard* para la medición de la resistencia a la insulina³¹. Otras técnicas que se utilizan en el campo de la investigación son la prueba de supresión pancreática y el modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa^{32,33}. Sin embargo, estas técnicas son difíciles de utilizar en el ámbito clínico. Existen otros test más sencillos para medir la resistencia a la insulina en el ámbito clínico pero, en general, son test menos validados. En el siguiente punto veremos algunos test utilizados para intentar cuantificar tanto la resistencia a la insulina, como la acción de la célula beta.

1.4 Cuantificación de la resistencia a la insulina y de la función de la célula beta pancreática en el ámbito clínico.

Los métodos que se utilizan en el ámbito de la investigación para evaluar la sensibilidad a la insulina (clamp, prueba de supresión pancreática y modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa) son complejos y costosos, por lo que sólo se pueden permitir en estudios con un número pequeño de sujetos.

En el ámbito clínico los métodos que se utilizan habitualmente para la medición indirecta de la resistencia a la insulina son la concentración plasmática de insulina en situación basal o a las 2 horas de la sobrecarga oral con 75 g de glucosa, y el modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA, del inglés *Homeostasis Model Assessment*), que se basa en los valores de insulina y glucosa basal, que fue propuesto en 1985 por Matthews³⁴. El índice HOMA para la medición de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) se ha utilizado frecuentemente y se ha validado con la técnica del clamp. En algunos estudios se ha concluido que es un buen método para el estudio de la sensibilidad a la insulina^{35,36}, mientras que en otros estudios la correlación con el clamp fue peor^{37,38}. Ascaso y colaboradores definieron el hiperinsulinismo como una insulinemia basal mayor de 16 mU/l, o igual o superior a 63 mU/l a las 2 horas tras sobrecarga de glucosa³⁹. En otro estudio, Ascaso y colaboradores definieron como insulinorresistencia por el índice HOMA los valores iguales o superiores a 3,8, cifra que se encuentra en el rango descrito por Haffner y Kashiwabara (3,3-4,0)⁴⁰⁻⁴².

Otro índice utilizado para la estimación de la resistencia a la insulina es el *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)*, que también está validado con el clamp euglicémico hiperinsulinémico, con una buena correlación⁴³.

Estos métodos sólo tienen en cuenta la glucemia basal y la insulina basal para el cálculo de la resistencia, por lo que asumen que la sensibilidad hepática y periférica a la insulina son equivalentes en los pacientes. El índice de sensibilidad a la insulina compuesto (ISIC) tiene en cuenta la sensibilidad a la insulina en estado basal y tras la ingesta de una sobrecarga de glucosa, y obtuvo una buena correlación con el clamp³⁹.

Para la estimación de la liberación de insulina se puede utilizar el índice HOMA para función beta (HOMA β)³⁴, pero esta fórmula no se ha utilizado de manera tan exten-

sa como el índice HOMA⁴⁴. Las ecuaciones para la estimación de la liberación de insulina que han obtenido mejor correlación con el clamp son las fórmulas para el cálculo de la primera fase de liberación de insulina (PFI) y de la segunda fase de liberación de insulina (SFI), según los valores del test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)⁴⁵.

Las fórmulas se describen a continuación:

$$HOMA - IR = \frac{Insulina\ basal\ (pmol/l) * Glucemia\ basal(mmol/l)}{135}$$

$$QUICKI = \frac{1}{\log\ insulina\ basal\ (\mu UI/ml) + \log\ glucemia\ basal\ (mg/dl)}$$

$$ISIC = \frac{10000}{\sqrt{Glucemia\ basal\ (mg/dl) * Insulina\ basal\ (\mu UI/ml) * Glucemia\ media * Insulina\ media\ durante\ TTOG}}$$

$$HOMASecr = \frac{Insulina\ basal\ (pmol/l) * 3.33}{Glucemia\ basal\ (mmol/l) - 3.5}$$

$$PFI = [1283 + 1.829 * Insulina\ minuto\ 30\ (pmol/l)] - [138.7 * Glucemia\ minuto\ 30(mmol/l) + 3.772 * Insulina\ basal]$$

$$SFI = [287 + 0,4164 * Insulina\ minuto\ 30\ (pmol/l)] - [26,07 * Glucemia\ minuto\ 30(mmol/l) + 0,9226 * Insulina\ basal]$$

2. DIABETES MELLITUS

2.1 Epidemiología

La prevalencia de diabetes está aumentando en todo el mundo de una manera alarmante, debido sobre todo al aumento de la prevalencia de obesidad, que se ha triplicado en los últimos 20 años en los países desarrollados⁴⁶.

En 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) cifró en 30 millones la cantidad de personas adultas con diabetes en todo el mundo, y se avisó que esa cifra aumentaría rápidamente⁴⁷. En 1994 la International Diabetes Federation (IDF) publicó que el número de personas con diabetes era de 100 millones⁴⁸.

Desde el año 2000 la IDF ha publicado sucesivas ediciones del Atlas de la Diabetes que han mostrado el continuo crecimiento de las tasas de incidencia y prevalencia de diabetes en el mundo. La sexta edición del Atlas de la Diabetes de la IDF calculó, según datos procedentes de 219 países y territorios, que el número de diabéticos en el año 2013 era de 382 millones de personas, lo que suponía que el 8,3% de los adultos tenía diabetes. Además, estimó que en menos de 25 años el número de personas con la enfermedad se incrementará en más de 592 millones⁴⁹. Según esta publicación, la mayoría de los 382 millones de personas con diabetes tiene entre 40 y 59 años y el 80% de ellas vive en países de ingresos medios y bajos. Todos los tipos de diabetes han aumentado, pero en particular la diabetes tipo 2, que se estima que en el año 2035 se duplicará. Otro dato importante publicado es que se estima que 175 millones de personas con diabetes, casi la mitad del total, no están diagnosticadas. La identificación de las personas con diabetes desconocida y el tratamiento precoz podría prevenir complicaciones perjudiciales y costosas. En este sentido, la publicación también nos informa que la diabetes provocó 5,1 millones de muertes y representó unos 548000 millones de dólares en gastos de salud en 2013 (11% del gasto total en todo el mundo).

La tabla 1 indica los 10 países con mayor número de diabéticos en 2013 y la proyección para 2035.

Tabla 1. Los 10 principales países por número de personas con diabetes (20-79 años), 2013 y 2035. Modificado de Atlas de la Diabetes IDF 2013⁴⁹.

2013			2035		
	Países	Millones de personas		Países	Millones de personas
1	China	98,4	1	China	142,7
2	India	65,1	2	India	109,0
3	EEUU	24,4	3	EEUU	29,7
4	Brasil	11,9	4	Brasil	19,2
5	Rusia	10,9	5	México	15,7
6	México	8,7	6	Indonesia	14,1
7	Indonesia	8,5	7	Egipto	13,1
8	Alemania	7,6	8	Pakistán	12,8
9	Egipto	7,5	9	Turquía	11,8
10	Japón	7,2	10	Rusia	11,2

Los estudios de prevalencia centrados en Europa también han observado un incremento de la prevalencia de diabetes, si bien inferior al observado en otras regiones. En el año 2000 la OMS cifró en 33,3 millones las personas con diabetes en la región europea⁵⁰. En el año 2003 la IDF publicó que el número de diabéticos era de 48,4 millones, lo que suponía un 7,8% de prevalencia⁵¹. Los datos publicados en el año 2013 por la IDF indican que el número de personas con diabetes es de 56,3 millones, el 8,5% de la población adulta. Se espera que la prevalencia de diabetes en Europa en el año 2035 sea del 10,3%.

En España se han realizado diversos estudios epidemiológicos. Muchos han mostrado tasas de prevalencia de diabetes entre 10% y 15%⁵². En 1992 se publicó un estudio realizado en la provincia de León, que se trataba de un estudio transversal de la población mayor de 18 años, mediante un muestreo aleatorio polietápico de 572 individuos a los que se realizó un cuestionario sobre toma de fármacos hipoglucemiantes, y se obtuvo glucemia basal capilar y tras TTOG. Se utilizaron criterios de la OMS-1985. La prevalencia total de diabetes fue del 5,6% (intervalo de confianza (IC) del 95% [3,7,

7,5]), y la de diabetes no conocida del 1,7% (IC 95% [0,7, 2,9])⁵³. El estudio REGICOR se realizó en la provincia de Girona entre 1995 y 1996. Se utilizó un cuestionario de salud y se determinó la glucemia en laboratorio. Se utilizaron criterios de la ADA-1997. La prevalencia total de diabetes se estimó del 11,5% en hombres, 6% en mujeres, la prevalencia global del 13% y la tasa estandarizada del 10%⁵⁴. En Asturias se diseñó un estudio, publicado en 2001, que era transversal sobre 1034 personales de entre 30 y 75 años seleccionadas aleatoriamente. Se realizaron cuestionarios y TTOG. Se utilizaron criterios de la OMS-1985. La prevalencia de DM2 global fue del 9,9% (IC 95% [8,2, 11,7]), con Diabetes conocida del 4% (IC 95% [2,8, 5,1]) y no conocida del 5,9% (IC 95% [4,5, 7,4])⁵⁵. En el estudio realizado en la ciudad de Telde (isla de Gran Canaria) se utilizaron criterios OMS-1999. Se realizó un cuestionario de salud y el TTOG. Se encontró una prevalencia de diabetes de 13,2% (IC 95% [11,1, 15,2]). El 55,4% de los hombres y el 38,2% de las mujeres con diabetes no estaban diagnosticadas⁵⁶.

El Estudio Di@bet.es fue un estudio nacional que se realizó en los años 2009 y 2010 en población mayor de 18 años. Se realizó un cuestionario de salud y se obtuvo glucemia plasmática basal y tras TTOG. Se utilizaron criterios OMS-1999. La prevalencia total de diabetes ajustada por edad y sexo fue 13,8% (IC 95% [12,8, 14,7]). La prevalencia de diabetes no conocida fue del 6,0% (IC 95% [5,4, 6,7])⁵⁷.

En la Comunidad Valenciana hasta el 2001 los datos epidemiológicos de los que se disponían provenían de cuestionarios médicos y encuestas de salud⁵⁸⁻⁶⁰. En 2001 se realizó el estudio Burriana, que fue un estudio transversal con el objetivo de averiguar la prevalencia de diabetes en población de 30 a 80 años. Se realizaron encuesta de salud, análisis de sangre en ayunas de 12 horas y TTOG con 75 g de glucosa en pacientes no diagnosticados de diabetes. Se emplearon criterios OMS-1985 y ADA-1997. La prevalencia de diabetes con criterios OMS-1985 fue del 12,3%, 9,3% conocida (IC 95% [8,9, 9,8]) y 3,5% desconocida (IC 95% [2,8, 3,2]). Con criterios ADA-1997 la prevalencia total de diabetes era del 14,6% (9,5% conocida y 5,3% desconocida)⁶¹.

En 2010 se publicaron los datos del Estudio Valencia, que fue un estudio transversal realizado durante los años 2005 y 2008 en pacientes con edad igual o superior a 18 años residentes en la Comunidad Valenciana. Se realizaron entrevista clínica, extrac-

ción de sangre en ayunas a todos los pacientes, y TTOG a aquellos pacientes sin diagnóstico de diabetes. Se utilizaron los criterios ADA-2003. La prevalencia global de diabetes encontrada fue del 14,1% (IC 95% [12,9, 15,5]), 7,42% conocida (IC 95% [6,44, 8,41]) y 6,88% desconocida (IC 95% [5,93, 7,83]).

2.2 Definición, clasificación y patogénesis de la diabetes

La diabetes *mellitus* se caracteriza por una situación de hiperglucemia crónica debida a una falta relativa o absoluta de insulina, ya sea por déficit de secreción, por defectos de su acción o por ambos mecanismos. Esta hiperglucemia crónica se asocia, a largo plazo, con la aparición de complicaciones macroangiopáticas, como infarto agudo de miocardio, ictus isquémico o hemorrágico, isquemia arterial periférica; y complicaciones microangiopáticas, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía.

La diabetes se clasifica según la etiología y patogénesis en diabetes *mellitus* tipo 1, diabetes *mellitus* tipo 2, diabetes gestacional y otros tipos específicos de diabetes.

2.2.1 Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes *mellitus* tipo 1 se debe principalmente a la destrucción de las células beta, lo que da lugar a un déficit absoluto de insulina. Estos pacientes presentan concentraciones bajas de insulina y péptido C, y son propensos a la cetosis y cetoacidosis. Suelen necesitar insulina para la prevención de la cetoacidosis y la supervivencia. Antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente pueden detectarse autoanticuerpos contra antígenos del islote. Se pueden detectar anticuerpos contra insulina, anticuerpos anti glutamato decarboxilasa (GAD) o anticuerpos anti tirosin fosfatasa (IA-2). Los pacientes que desarrollan uno o más de estos anticuerpos se pueden clasificar como pacientes con diabetes tipo 1A. Algunos pacientes pueden padecer diabetes tipo 1 en ausencia de anticuerpos. Estos sujetos se clasifican como pacientes con diabetes tipo 1B o idiopática. La enfermedad se desarrolla en varias fases que van desde la susceptibilidad genética hasta la destrucción casi completa de la masa beta y la diabetes clínicamente manifiesta⁶².

Los genes que codifican moléculas de HLA de clase 2, CTLA4 e insulina se han asociado a susceptibilidad de diabetes⁶³. También se han implicado algunos virus y toxinas en la

predisposición a la autoinmunidad, si bien todavía no se conoce bien cuál es el desencadenante de la enfermedad⁶⁴. La destrucción de las células beta puede ser más o menos rápida. Los pacientes presentan una pérdida de la primera fase de secreción de insulina cuando la pérdida de la masa beta es alrededor del 40-50%. La diabetes clínicamente manifiesta comienza cuando la pérdida de la masa beta es de aproximadamente el 80-90%.

2.2.2 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes tipo 2 es la forma más frecuente de diabetes. Se caracteriza por trastornos de la acción y de la secreción de insulina. Suelen mostrar resistencia a la insulina y un déficit relativo de insulina. Los pacientes con diabetes tipo 2 no suelen necesitar insulina hasta fases avanzadas de la enfermedad. Estos pacientes no son propensos a la cetoacidosis ni a la cetosis. Es frecuente que la diabetes tipo 2 pase desapercibida durante muchos años, porque la hiperglucemia se desarrolla gradualmente y en los estadios iniciales no es lo suficientemente grave como para producir los síntomas clásicos de la enfermedad. Las concentraciones de insulina circulante pueden ser normales o elevadas, pero no lo suficiente como para controlar la glucemia dentro de límites normales, por la resistencia a la insulina que existe⁶⁵.

La susceptibilidad a la diabetes tipo 2 es multifactorial, que implica una interacción compleja de muchos genes y factores ambientales. Los pacientes que tienen un progenitor o un hermano con la enfermedad tienen mayor riesgo. El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 también aumenta con la edad, la obesidad y la inactividad física. La obesidad produce resistencia a la insulina y puede producir disminución de la sensibilidad de las células beta a la glucosa⁶⁶. La asociación de la obesidad a la resistencia a la insulina se comentó en el apartado 1.3. Las personas con hipertensión, dislipemia y las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional también tienen mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2. La frecuencia de diabetes tipo 2 también varía en algunos subgrupos raciales o étnicos⁶⁷.

2.2.3 Diabetes gestacional

La diabetes gestacional es una intolerancia a los hidratos de carbono que se asocia a hiperglucemia variable y se reconoce por primera vez durante el embarazo⁶⁵. En el embarazo se produce un aumento de la resistencia a la insulina debido principalmente

a la secreción placentaria de hormonas diabetógenas como la hormona de crecimiento, hormona liberadora de corticotropina, lactógeno placentario y progesterona. La diabetes se desarrolla cuando la función pancreática no es capaz de vencer esta resistencia a la insulina que se asocia a la gestación. Tienen mayor riesgo de presentar diabetes gestacional las mujeres que han tenido diabetes gestacional en un embarazo previo, las mujeres pertenecientes a algún grupo étnico de alto riesgo para diabetes tipo 2, las que tienen antecedentes de diabetes en familiares de primer grado, las que tienen obesidad o que ganan un peso excesivo durante la gestación, las mujeres mayores, las que tienen antecedentes de hijo macrosómico y las mujeres con antecedentes de Síndrome de Ovario Poliquístico. El riesgo es mayor cuando varios de estos factores de riesgo están presentes⁶⁸.

2.2.4 Otros tipos de diabetes

En la tabla 2 se nombran otros tipos específicos de diabetes, en los cuales se puede identificar el defecto o proceso subyacente, como defectos monogénicos específicos, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías o el uso de ciertos fármacos diabetógenos.

Tabla 2. Otros tipos específicos de diabetes *mellitus*⁶⁵.

Defectos genéticos de la función de las células beta		Enfermedades del páncreas exocrino	
Cromosoma 20, HNF4a (MODY1)		Pancreatopatía fibrocalculosa	
Cromosoma 7, glucocinasa (MODY2)		Pancreatitis	
Cromosoma 12, HNF1 (MODY3)		Traumatismo/pancreatectomía	
Cromosoma 13, IPF1 (MODY4)		Neoplasia	
Cromosoma 17, HNF3b (MODY5)		Fibrosis quística	
ADN mitocondrial, mutación A3243G		Hemocromatosis	
Otros		Síndrome de Wolcott-Rallison	
		Otros	
Defectos genéticos de la acción de la insulina		Endocrinopatías	
Tipo A, resistencia a la insulina		Síndrome de Cushing	
Leprechaunismo		Acromegalia	
Síndrome de Rabson-Mendenhall		Feocromocitoma	
Diabetes lipoatrófica		Glucagonoma	
Otros		Hipertiroidismo	
		Somatostatina	
		Otros	
Otros síndromes genéticos que en ocasiones se asocian a diabetes		Inducida por fármacos o sustancias químicas	
Síndrome de Down		Ácido nicotínico	Fenitoína
Ataxia de Friedreich		Glucocorticoides	Pentamidina
Enfermedad de Huntington		Hormona tiroidea	Interferón alfa
Síndrome de Prader-Willi		Agonistas alfaadre- néricos	Otros
Síndrome de Turner			
Otros		Tiazidas	
Formas infrecuentes de diabetes de mediación inmunitaria		Infecciones	
Anticuerpos frente a la insulina		Rubéola congénita	
Anticuerpos frente al receptor de insulina		Citomegalovirus	
Otros		Otros	
<p>HNF4α, factor nuclear hepático 4α; MDOY, diabetes del adulto de inicio en la juventud; HNF1α, factor nuclear hepático 1α; IPF1, factor 1 promotor de la insulina; HNF3β, factor nuclear hepático 3β</p>			

2.3 Diagnóstico de diabetes y categorías de riesgo aumentado de diabetes

2.3.1 Diagnóstico de diabetes

Actualmente los criterios para el diagnóstico de diabetes se basan en la glucemia plasmática o en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (ver tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico de diabetes⁶⁹.

- | | |
|----|--|
| 1. | Glucemia plasmática en ayunas (al menos 8 horas) ≥ 126 mg/dL, o |
| 2. | Glucemia 2 horas después de TTOG ≥ 200 mg/dL, o |
| 3. | HbA1c $\geq 6,5\%$, o |
| 4. | Glucemia al azar ≥ 200 mg/dL en paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia |

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el resultado de las pruebas diagnósticas debe repetirse para confirmar la enfermedad. Si dos pruebas distintas cumplen criterios diagnósticos de diabetes, también confirman la enfermedad, sin necesidad de repetir las pruebas. Si dos pruebas son discordantes, se debe repetir la prueba cuyo resultado está por encima del punto de corte para el diagnóstico de diabetes. El diagnóstico se hace en base al test confirmado. Por ejemplo, si el paciente cumple criterios de diabetes según la HbA1c (2 resultados $\geq 6,5\%$), pero no de glucemia plasmática en ayunas (< 126 mg/dL), se considera diagnóstico de diabetes⁶⁹.

El TTOG se realiza con una carga equivalente a 75 g de glucosa anhidrica disuelta en agua.

La HbA1c debe realizarse usando un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado con el ensayo de referencia del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

2.3.2 Categorías de riesgo aumentado de diabetes

Existe un grupo de pacientes cuyos niveles de glucosa no cumplen criterios diagnósticos de diabetes, pero que tienen un riesgo elevado de desarrollar diabetes. A este gru-

Introducción

po de pacientes se le denomina con el término de prediabetes y engloba, según los criterios de la ADA⁶⁹, a los siguientes pacientes:

- Pacientes con glucemia plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dL, también definido como Glucemia Basal Alterada (GBA).

- Pacientes con glucemia a las 2 horas de TTOG entre 140 y 199 mg/dL, también definido como Intolerancia Hidrocarbonada (IHC).

- Pacientes con HbA1c entre 5,7 y 6,4%.

Los pacientes con prediabetes tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular. La prediabetes se asocia a obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL e hipertensión.

2.4 Objetivos glucémicos de la diabetes

El estudio Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT) fue un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó el control intensivo de la glucemia frente al control estándar en pacientes con DM1 de diagnóstico reciente⁷⁰. El estudio comprobó que la mejoría del control glucémico se asocia a descenso de las tasas de complicaciones crónicas microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía). También se comprobó una tendencia a menor riesgo de enfermedad cardiovascular con el mejor control glucémico. El seguimiento de la cohorte de este estudio en el estudio Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) demostró la persistencia de los beneficios microvasculares en aquellos pacientes que se habían tratado de manera intensiva, incluso cuando el control glucémico se había equiparado durante el seguimiento con los del grupo de tratamiento estándar. Los participantes previamente randomizados al brazo de tratamiento intensivo, también presentaron una disminución del 57% en el riesgo de infarto de miocardio no fatal^{71,72}. Estos datos demostraron la importancia del buen control de la diabetes desde el momento diagnóstico.

El estudio Kumamoto y el estudio UK Prospective Diabetes Study confirmaron que el control intensivo de la glucemia también se asocia a menor tasa de complicaciones

microvasculares en los pacientes con DM2. Además, se encontró una disminución del 16% en la reducción en el combinado de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio fatal y no fatal, y muerte súbita), pero la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,052$)⁷³⁻⁷⁵. Se comprobó el beneficio del control glucémico precoz en las complicaciones microvasculares en el seguimiento a largo plazo de la cohorte del UKPDS. En este estudio también se comprobó en el brazo de tratamiento intensivo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de presentar infarto de miocardio y en todas las causas de mortalidad⁷⁶.

Los estudios Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) y Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), se realizaron para comprobar el impacto del control intensivo de la HbA1c en eventos cardiovasculares en pacientes con DM2. No se demostró una reducción significativa del riesgo de presentar eventos cardiovasculares, pero sí se pudo confirmar que los menores niveles de HbA1c se asocian a menor riesgo de inicio o progresión de complicaciones microvasculares⁷⁷⁻⁷⁹. Los tres estudios se realizaron en pacientes con mayor duración de la diabetes (media de 8 a 11 años) que en el UKPDS y que presentaban enfermedad cardiovascular conocida o múltiples factores de riesgo cardiovascular.

En el estudio ADVANCE el objetivo en el brazo de control intensivo fue alcanzar un nivel de HbA1c < 6,5%. Se comprobó reducción en el riesgo de presentar complicación microvascular, en concreto en el desarrollo de albuminuria. No hubo diferencias en las complicaciones macrovasculares. En el estudio VADT el objetivo primario fue la reducción de riesgo de un compuesto de eventos cardiovasculares en pacientes DM2 mal controlados con insulina o dosis máximas de antidiabéticos orales. El objetivo en el brazo de control intensivo fue alcanzar HbA1c < 6%. El riesgo del compuesto de eventos cardiovasculares fue menor en el brazo de tratamiento intensivo, pero no alcanzó diferencia estadísticamente significativa. Un estudio post hoc mostró que los pacientes con una duración de diabetes menor de 15 años tenían menor mortalidad en el brazo de control intensivo, mientras que aquellos con duración de la diabetes mayor de 20 años tenían mayor mortalidad en el brazo de control intensivo⁸⁰. Un estudio auxiliar del VADT comprobó que el control intensivo reduce significativamente el riesgo de

Introducción

complicaciones cardiovasculares en los pacientes con menos arteriosclerosis en el momento basal, pero no en aquellos con mayor arteriosclerosis⁸¹. Por lo tanto, se puso de manifiesto que el control intensivo de la diabetes era más beneficioso en pacientes con menor duración de la diabetes y con menos complicaciones. En el estudio ACCORD se seleccionaron pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular conocida, o 2 o más factores de riesgo cardiovascular, y se aleatorizaron en brazo de control intensivo (HbA1c < 6%) o brazo de control estándar (HbA1c 7-8%). El estudio se terminó prematuramente por un aumento de la tasa de mortalidad y de muertes de causa cardiovascular en el brazo de tratamiento intensivo.

En base a estos estudios, las recomendaciones actuales de la ADA en pacientes no hospitalizados son conseguir objetivos de HbA1c <7%, glucemia capilar preprandial de 70 a 130 mg/dL y glucemia postprandial < 180 mg/dL. Estos objetivos deben individualizarse y ser más laxos en pacientes mayores, con mayor número de complicaciones crónicas de la diabetes, con menor capacidad funcional o cognitiva, o con menor esperanza de vida, dado que estos pacientes se van a beneficiar menos de la reducción del riesgo de complicaciones microvasculares y, en cambio, los efectos de la hipoglucemia pueden ser más perjudiciales. En estos pacientes los objetivos pueden llegar a ser de HbA1c < 8,5% y glucemia capilar preprandial de 100 a 180 mg/dL.

3. HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

3.1 Causas de hiperglucemia en el paciente hospitalizado

La hiperglucemia en el hospital puede estar relacionada con pacientes con diabetes previamente conocida o previamente desconocida, o puede estar relacionada con el estrés de la hospitalización, lo que se conoce como hiperglucemia de estrés (glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dL o glucemia al azar ≥ 200 mg/dL que revierte tras la hospitalización)⁸².

La hiperglucemia inducida por estrés es común en pacientes críticos, incluso en pacientes sin antecedentes conocidos de diabetes^{83,84}. Esta hiperglucemia es consecuencia de muchos factores, como el incremento de los niveles de cortisol, catecolaminas, glucagón, hormona de crecimiento, el aumento de la gluconeogénesis y glucogenolisis⁸⁵, así como del uso de algunos fármacos hiperglucemiantes, como los corticoides, el tacrólimus o la ciclosporina. La resistencia a la insulina también puede contribuir como factor, pues su presencia se estima en el 80% de los pacientes críticos⁸⁶.

3.2 Prevalencia de diabetes en el hospital

La prevalencia de diabetes *mellitus* en el paciente hospitalizado ha aumentado como consecuencia del aumento de la prevalencia de diabetes en la población general, de la comorbilidad asociada a ella y de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que requieren hospitalización⁸⁷. En general, la prevalencia está subestimada, sobre todo cuando sólo se utilizan los códigos de diagnóstico de alta hospitalaria, que puede subestimar la verdadera prevalencia de diabetes en el paciente hospitalizado hasta el 40%⁸⁸. Según estudios observacionales, la prevalencia aproximada de diabetes supone el 30-40% de los pacientes atendidos en Urgencias del Hospital, 32-38% en salas convencionales de hospitales generales, el 41% de pacientes hospitalizados con síndrome coronario agudo, el 44% de los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca y el 80% de los pacientes hospitalizados tras cirugía cardíaca^{89,90}. Un alto porcentaje de pacientes presentan hiperglucemia sin tener diabetes conocida previamente. Norhammar y colaboradores estudiaron 181 pacientes consecutivos admitidos en la Unidad Coronaria de dos hospitales de Suecia con Infarto Agudo de Miocardio, sin diag-

nóstico de diabetes y glucemia < 200 mg/dL en urgencias. Se realizó TTOG al alta hospitalaria y 3 meses después. Se encontró una prevalencia del 31% de diabetes en el momento del alta hospitalaria y del 25% a los 3 meses del alta⁹¹. En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) el porcentaje de pacientes con hiperglucemia sin diabetes conocida previamente llega hasta el 80%⁸⁹.

Por otro lado, el paciente con diabetes tiene mayor riesgo de hospitalización que el paciente no diabético. El riesgo de hospitalización aumenta con la edad, duración de la diabetes y el número de complicaciones de la diabetes. Se estima que, en general, los pacientes con diabetes son hospitalizados con una frecuencia 3 veces mayor que los no diabéticos⁸².

3.3 Impacto de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado

En lo que respecta al impacto económico, la diabetes y las complicaciones asociadas a la diabetes suponen el 10% del gasto sanitario. La diabetes supuso en 2002 un coste hospitalario estimado de 932,99 millones de euros. Más del 30% del gasto hospitalario está asociado a la diabetes⁹².

En cuanto al impacto en la salud del paciente, existen muchos estudios en los que se ha encontrado una asociación entre hiperglucemia y mayor morbimortalidad en pacientes críticos, ingresados por infarto agudo de miocardio, ictus o insuficiencia cardíaca⁹³⁻⁹⁷. En pacientes no críticos ingresados en salas médicas o quirúrgicas, también se ha encontrado en estudios observacionales una asociación entre hiperglucemia y mayor estancia hospitalaria, mayor incidencia de infecciones, mayor discapacidad al alta hospitalaria y mayor mortalidad⁹⁸⁻¹⁰². Esta asociación se observa tanto con los niveles de glucemia al ingreso, como con el nivel medio de glucemia durante la hospitalización.

En general, en estos estudios no se demuestra si la hiperglucemia es un simple marcador del estrés de la enfermedad o si también contribuye por sí misma a la mayor morbimortalidad del paciente.

Se han postulado diversos mecanismos que podrían explicar la hiperglucemia como causa de mayor morbimortalidad. Estos mecanismos se han demostrado tanto en estudios animales como humanos: empeoramiento de la función inmunológica, mayor apoptosis celular, cambios en la presión sanguínea, mayor viscosidad de la sangre y empeoramiento de la reperfusión vascular, incremento de factores procoagulantes e inflamatorios, mayor estrés oxidativo y disfunción del endotelio^{82,103}.

3.4 Objetivos glucémicos en el paciente hospitalizado

A pesar del aparente impacto negativo de la hiperglucemia en la morbimortalidad del paciente hospitalizado, existe una importante controversia en cuanto a qué objetivos glucémicos son los más apropiados en estos pacientes. Esta controversia es consecuencia principalmente del miedo a la aparición de hipoglucemia y sus consecuencias.

En 1995 Malmberg y colaboradores aleatorizaron a los pacientes con diabetes admitidos en la UCI por infarto agudo de miocardio en un grupo tratado mediante infusión de insulina-glucosa, seguida de tratamiento subcutáneo con múltiples dosis de insulina, o en un grupo con el tratamiento convencional, que no recibían insulina a no ser que estuviese indicado clínicamente. La glucemia descendió desde 15,4 (4,1) a 9,6 (3,3) mmol/L en el grupo de infusión durante las primeras 24 horas y desde 15,7 (4,2) a 11,7 (4,1) en el grupo de control ($p < 0,0001$). Al cabo de un año en el grupo de infusión la mortalidad era del 18,6% y en el grupo control de 26,1% ($p = 0,027$) (Figura 1)¹⁰⁴.

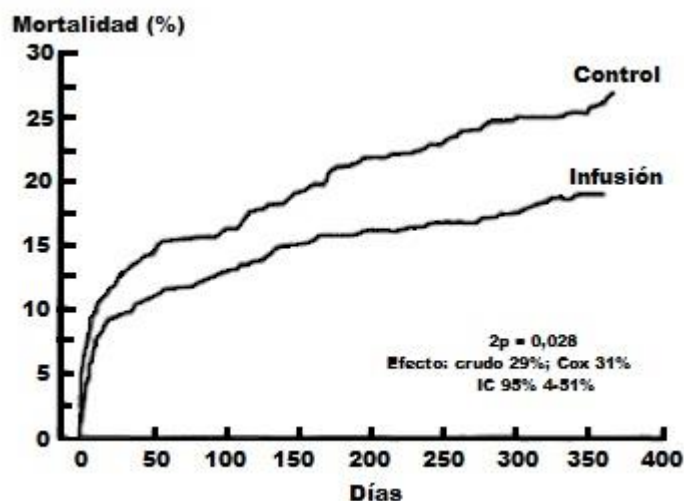


Figura 1. Curvas de mortalidad en pacientes en el grupo de tratamiento con infusión de insulina-glucosa y en el grupo de tratamiento convencional del estudio Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) durante 1 año de seguimiento. Adaptada de Malmberg K. J Am Coll Cardiol.1995.

En el año 2001 Van den Berghe y colaboradores publicaron un estudio prospectivo en el que se aleatorizaron 1548 pacientes admitidos en la UCI del Hospital Universitario de Gasthuisberg (Bélgica). Los pacientes se aleatorizaron en un grupo de tratamiento intensivo de insulina, en el que el objetivo era mantener niveles de glucemia entre 80 y 110 mg/dL, o en un grupo de tratamiento convencional, en el que sólo se administraba infusión de insulina si la glucemia era mayor de 215 mg/dL y el objetivo era mantener los niveles de glucemia entre 180 y 200 mg/dL. La mortalidad durante la estancia en UCI fue del 8% en el grupo de tratamiento convencional y del 4,6% en el grupo de tratamiento intensivo ($p < 0,04$). La mortalidad durante la estancia hospitalaria fue del 10,9% en el grupo de tratamiento convencional y del 7,2% en el grupo de tratamiento intensivo ($p = 0,01$) (figuras 2 y 3)¹⁰⁵.

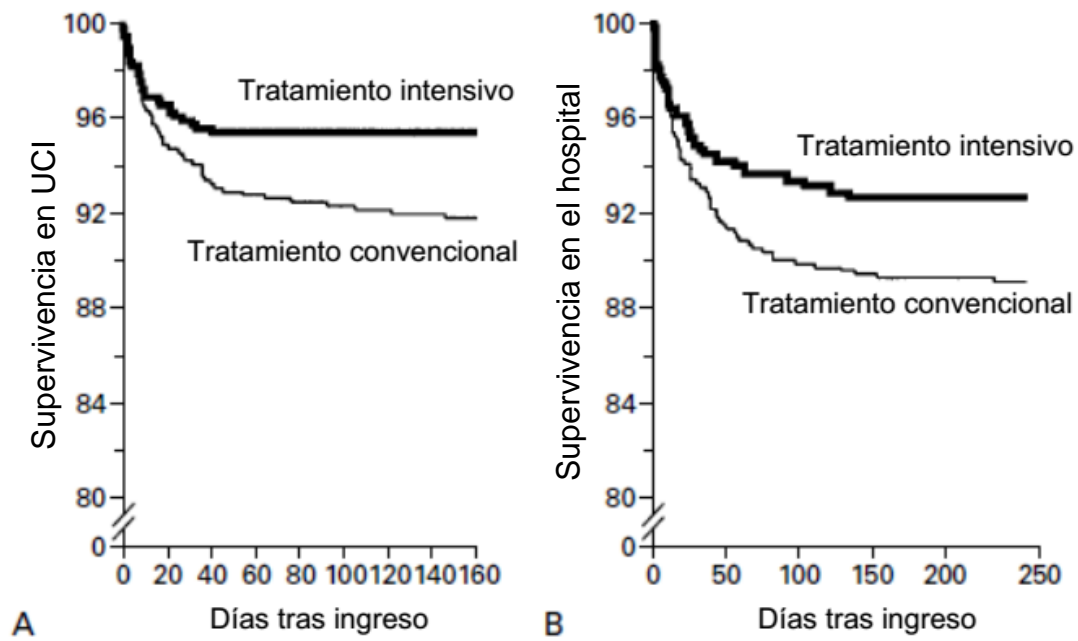


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento intensivo con insulina o tratamiento convencional en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El panel A indica los pacientes que fueron dados de alta vivos de la UCI y el panel B los pacientes dados de alta vivos del hospital. En ambos casos, las diferencias fueron significativas (supervivencia en UCI $p = 0,005$ y ajustada $< 0,04$; supervivencia en hospital $p = 0,01$). Adaptada de Van den Berghe. N Eng J Med.2001.

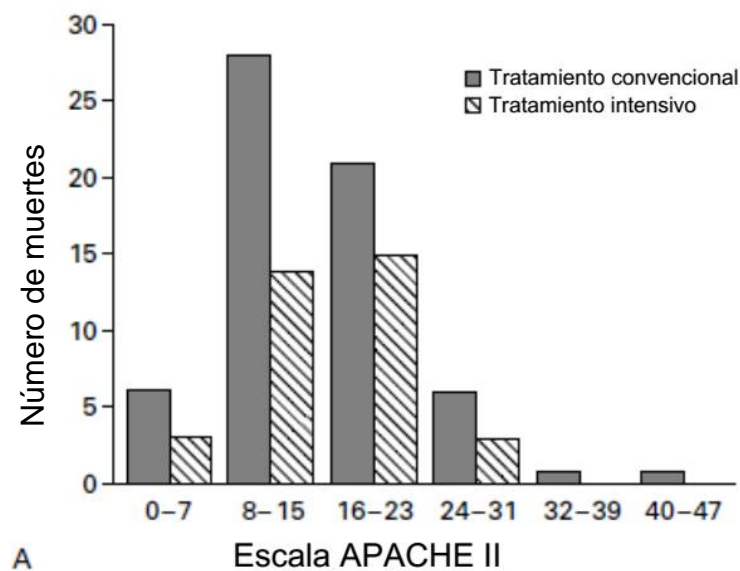


Figura 3. Número de muertes en la Unidad de Cuidados Intensivos según la puntuación Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II). Una mayor puntuación de APACHE II indica enfermedad más grave. Adaptada de Van den Berghe. N Eng J Med.2001.

Introducción

A partir de esta publicación, la American Diabetes Association (ADA) y otras asociaciones recomendaron el uso de terapia intensiva de insulina en enfermos críticos. Las sociedades hicieron hincapié en que el buen control glucémico determina una mejoría de ciertos aspectos clínicos, y reclamó que el manejo de la diabetes debía convertirse en algo de mayor prioridad¹⁰⁶.

En cambio, estudios posteriores, como los publicados por la propia Van den Berghe en 2006 o Brunkhorst en 2008, en los que se comparaba la terapia intensiva de insulina con la terapia convencional en pacientes admitidos en la UCI no quirúrgica, no demostraron el beneficio en la mortalidad que sí se había encontrado en los pacientes críticos quirúrgicos en el estudio de Van den Berghe de 2001.

En el estudio de Van den Berghe de 2006 se aleatorizaron a 1200 pacientes admitidos en la UCI médica en grupo de tratamiento intensivo (objetivo glucémico entre 80 y 110 mg/dL) y grupo de tratamiento convencional (administración de insulina cuando los niveles de glucemia excedían los 215 mg/dL, que se paraba cuando los niveles caían por debajo de 180 mg/dL). La mortalidad durante la estancia hospitalaria en el grupo de tratamiento intensivo fue del 40%, y en el grupo de tratamiento convencional fue del 37,3%. Sí que se observó una reducción significativa de la morbilidad al prevenir nuevo daño renal (8,9% en el grupo de tratamiento convencional y 5,9% en el grupo de tratamiento intensivo, $p = 0,04$), acelerar el destete de la ventilación mecánica (hazard ratio (HR) = 1,21; IC 95% [1,02, 1,44]; $p = 0,03$) y acelerar el alta de la UCI (HR = 1,15; IC 95% [1,01, 1,32]; $p = 0,04$) y del hospital (HR = 1,16; IC 95% [1,00, 1,35]; $p = 0,05$)¹⁰⁷.

El estudio de Brunkhorst fue un ensayo multicéntrico en el que se aleatorizaron 537 pacientes con sepsis grave en un grupo de tratamiento intensivo de insulina (objetivo glucémico entre 80 y 110 mg/dL) y en un grupo de tratamiento convencional (objetivo glucémico entre 180 y 200 mg/dL). No hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días en ambos grupos de tratamiento (24,7% en el grupo de tratamiento intensivo y 26,0% en el grupo de tratamiento convencional, $p = 0,74$). Tampoco hubo diferencias en la morbilidad según la media de puntuación del Sequential Organ Failure Assessment, que mide el grado de disfunción orgánica, con mayor puntuación a mayor disfunción (7,8 en el grupo intensivo y 7,7 en el grupo convencional, $p = 0,88$). En cam-

bio, en el grupo de tratamiento intensivo hubo mayor tasa de hipoglucemias graves (glucemia ≤ 40 mg/dL) (17,0% vs 4,1%, $p < 0,001$), razón por la que el ensayo se detuvo prematuramente¹⁰⁸.

En 2008 Wiener RS y colaboradores realizaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar los beneficios y riesgos del control estricto de la glucosa en pacientes críticos. Se utilizaron 29 ensayos controlados y aleatorizados en los que un total de 8432 pacientes se habían asignado aleatoriamente a un control estricto o a un control usual de la glucosa. No hubo diferencias en la mortalidad hospitalaria entre el grupo de control estricto y el grupo de control usual (21,6% vs 23,3%; riesgo relativo (RR) = 0,93; IC 95% [0,85, 1,03]). Tampoco hubo diferencias significativas en la mortalidad cuando se estratificó según el objetivo glucémico en muy estricto (glucemia ≤ 110 mg/dL) o moderadamente estricto (glucemia < 150 mg/dL), ni cuando se estratificó en UCI quirúrgica, UCI médica o UCI médico-quirúrgica. En cuanto a la morbilidad no hubo diferencias en cuanto al riesgo de nueva necesidad de diálisis (11,2% vs 12,1%; RR = 0,96; IC 95% [0,76, 1,20]), pero sí que existió un descenso significativo de riesgo de septicemia (10,9% vs 13,4%; RR = 0,76; IC 95% [0,59, 0,97]). Asimismo, se encontró un riesgo incrementado de hipoglucemias (glucemia ≤ 40 mg/dL) en el grupo de control estricto (13,7% vs 2,5%; RR = 5,13; IC 95% [4,09, 6,43])¹⁰⁹.

En 2009 se publicó el estudio NICE-SUGAR en el que 6104 pacientes de 64 hospitales admitidos en la UCI se aleatorizaron en una rama de control intensivo de glucosa (3054 pacientes), con objetivos glucémicos entre 81 y 108 mg/dL, o en una rama de control convencional de glucosa (3050 pacientes), con objetivos glucémicos entre 180 mg/dL o menos. El objetivo primario fue la mortalidad por cualquier causa medida a los 90 días de entrar en el estudio (figura 4).

El nivel medio de glucemia ponderado en el tiempo fue menor en el grupo de tratamiento intensivo (115 ± 18 vs 144 ± 23 mg/dL, $p < 0,001$) (figura 5). En relación al objetivo primario en el día 90, estuvieron disponibles los datos de 3010 pacientes del grupo intensivo y de 3012 pacientes del grupo convencional. Los pacientes tenían características basales similares. Se objetivó una mayor mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo que en el grupo de tratamiento convencional (27,5% vs 24,9%; odds ratio

Introducción

(OR) = 1,14; IC 95% [1,02, 1,28]; p = 0,02) (figura 6). El efecto del tratamiento no difirió entre los pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos. El porcentaje de hipoglucemias graves (glucemia \leq 40 mg/dL) fue mayor en el grupo de tratamiento intensivo (206/3016 (6,8%) vs 15/3014 (0,5%), p < 0,001). No hubo diferencias significativas en ambos grupos en los días de estancia en la UCI (p = 0,84) y en el hospital (p = 0,86), en el número de días con ventilación mecánica (p = 0,56) ni en la necesidad de terapia renal sustitutiva (p = 0,39)¹¹⁰.

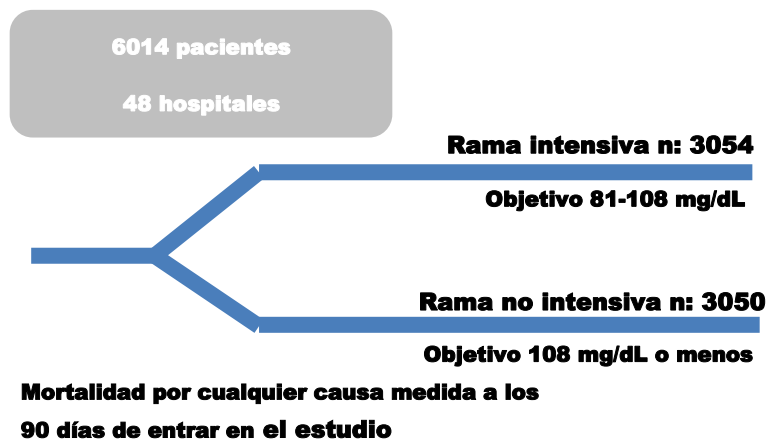
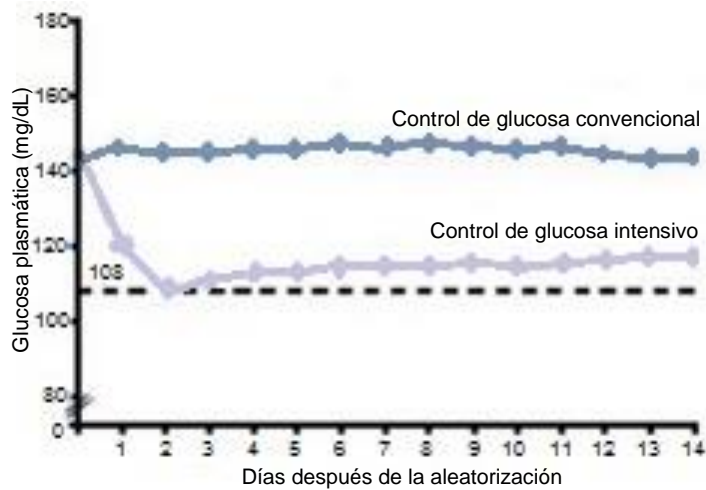


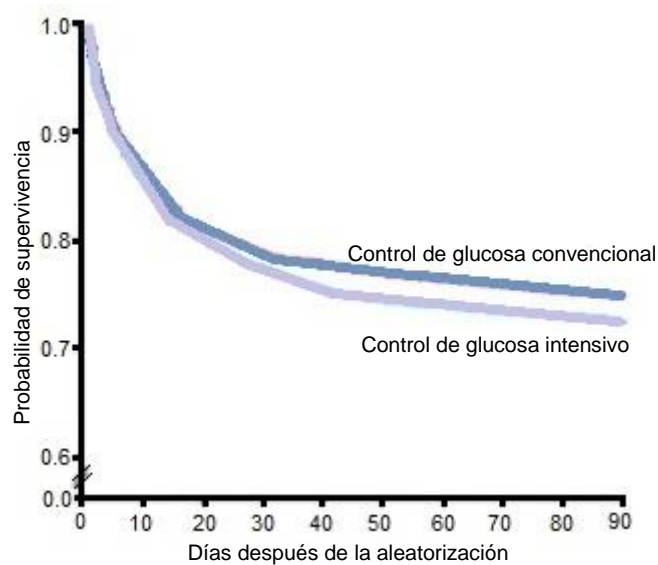
Figura 4. Pacientes, objetivos de control glucémico y objetivo primario en el estudio NICE-SUGAR. Adaptada de NICE-SUGAR. N Eng J Med.2009.



Nº en riesgo

Control convencional	2995	2233	1380	909	583
Control intensivo	2989	2260	1428	908	562

Figura 5. Grado de control glucémico por ramas en el estudio NICE-SUGAR. Adaptada de NICE-SUGAR. N Eng J Med.2009.



Nº en riesgo

Control convencional	3014	2379	2304	2261
Control intensivo	3016	2337	2227	2162

Figura 6. Tasa de mortalidad en el estudio NICE-SUGAR. Adaptada de NICE-SUGAR. N Eng J Med.2009.

Por lo tanto, en este estudio internacional y aleatorizado se encontró que un control glucémico estricto aumenta la mortalidad de pacientes adultos en UCI, pues con un objetivo aproximado de 180 mg/dL, la mortalidad fue menor que con un objetivo de 81-108 mg/dL. Hay que resaltar que, si bien el objetivo glucémico del grupo convencional era de 180 mg/dL, la glucemia media ponderada en el tiempo que se consiguió fue de 144 (23) mg/dL. La mayor mortalidad en el grupo de control intensivo se atribuyó al mayor número de hipoglucemias graves. Así, en un estudio realizado por Kosiborod y colaboradores publicado en 2008, se comprobó que en pacientes ingresados por infarto de miocardio agudo (IMA), no sólo la hiperglucemia persistente se asociaba a mayor mortalidad, sino también la hipoglucemia (figura 7)¹¹¹.

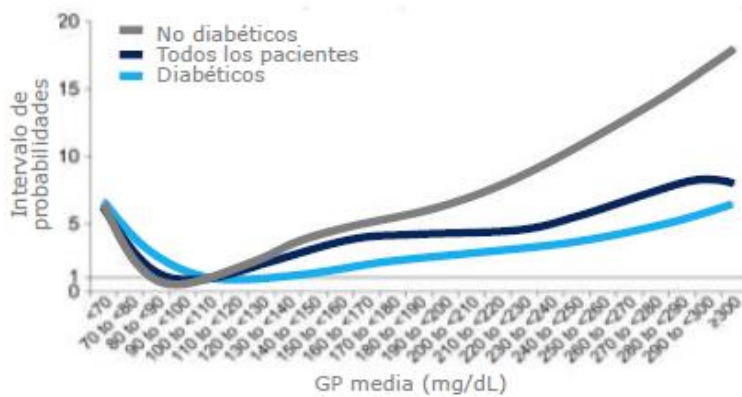


Figura 7. Relación entre el valor medio de glucemia plasmática y mortalidad después de un ajuste multivariable. Adaptado de Kosiborod M. Circulation.2008.

En 2009 Griesdale y colaboradores publicaron un metaanálisis, que incluía el estudio NICE-SUGAR, para estudiar el beneficio de la terapia intensiva de insulina en pacientes críticos. En el metaanálisis se incluyeron 26 ensayos que incluían un total de 13567 pacientes. Se comprobó que la terapia intensiva de insulina producía un incremento significativo del riesgo de hipoglucemia (RR = 6,0; IC 95% [4,5, 8,0]), sin producir ningún beneficio en la mortalidad (RR = 0,93; IC 95% [0,83, 1,04]). Sin embargo, sí que se observó un beneficio en la mortalidad con la terapia intensiva de insulina cuando se estudiaban sólo los pacientes ingresados en la UCI quirúrgica (RR = 0,63; IC 95% [4,5, 8,0])¹¹² (figura 8).

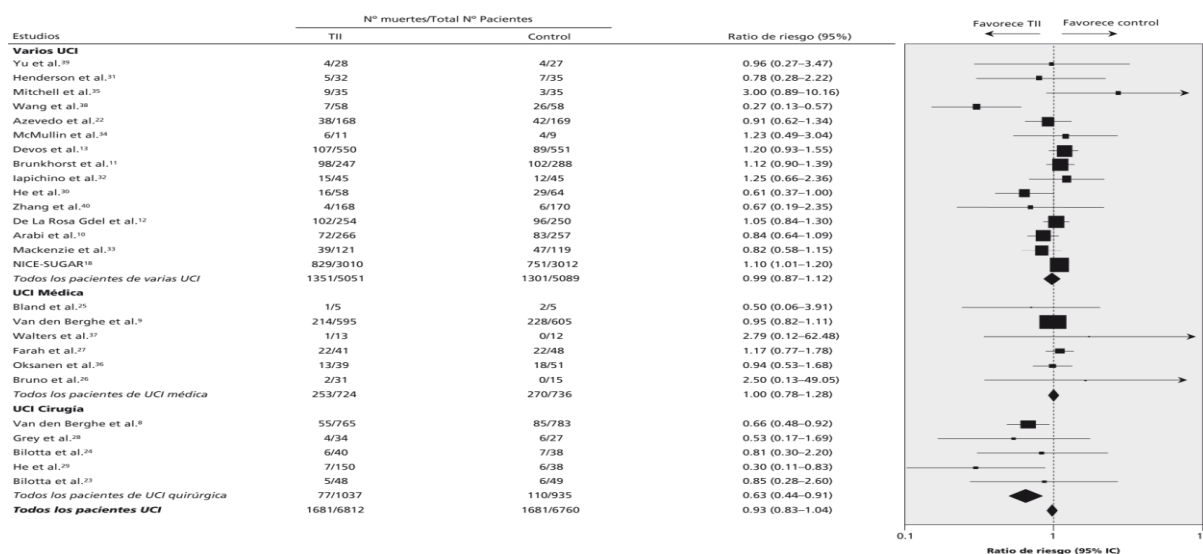


Figura 8. Riesgo de mortalidad en ensayos clínicos comparando terapida intensiva de insulina (TII) y control glucémico convencional estratificado según el tipo de UCI. Adaptado de Griesdale DE. MAJ.2009.

El problema de este metaanálisis radicaba en que los distintos estudios difícilmente eran comparables entre sí, pues entre ellos existían evidentes diferencias tanto en la precisión de infusión de insulina, como en la monitorización de la glucemia e incluso en los objetivos de glucemia que se querían conseguir.

Por lo tanto, todavía existe un debate abierto sobre el beneficio real de la terapia intensiva de insulina en pacientes críticos, que sólo parece haberse confirmado en pacientes quirúrgicos.

En base a estos estudios la ADA y la American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) realizaron un consenso sobre los objetivos glucémicos en el paciente hospitalizado¹¹³.

En el paciente no crítico se recomienda como objetivos preprandiales glucemias menores de 140 mg/dl, con picos máximos menores de 180 mg/dL. Estos objetivos pueden individualizarse y ser más estrictos en determinados pacientes y más laxos en enfermos terminales.

Introducción

En el paciente ingresado en UCI, cuando exista hiperglucemia, se recomienda utilizar la insulina de administración intravenosa, con protocolos de insulina intravenosa bien validados, eficaces y seguros. No se recomiendan objetivos menores de 110 mg/dL. Los objetivos de control son glucemias entre 140 y 180 mg/dL. Quizá en algunos pacientes, como en la UCI quirúrgica, puedan recomendarse objetivos más estrictos.

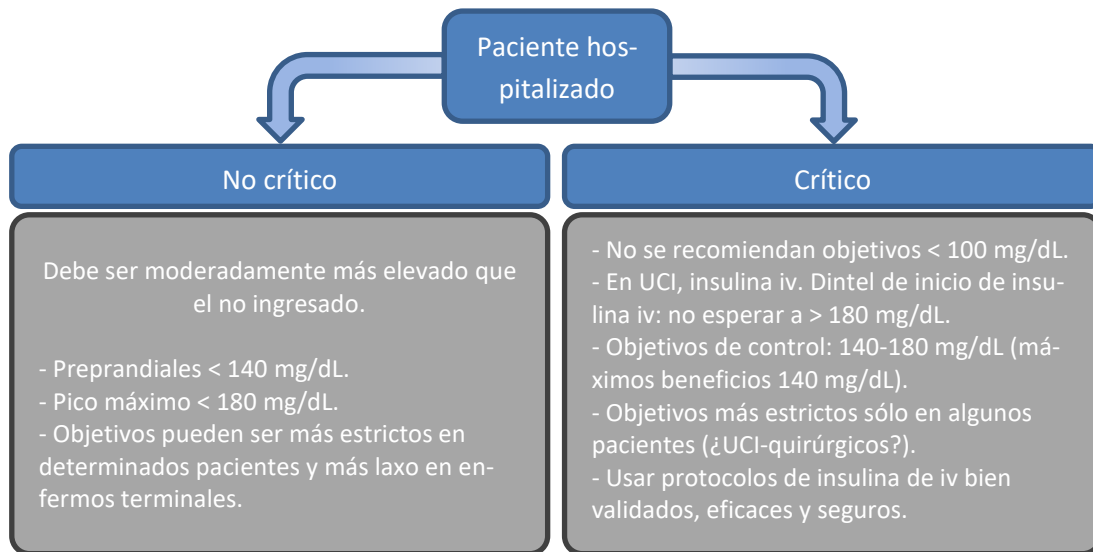


Figura 9. Objetivos glucémicos en el paciente hospitalizado.

4. CIRROSIS HEPÁTICA

4.1 Introducción

La cirrosis hepática representa el estadio final de la fibrosis hepática progresiva y se caracteriza por la pérdida de parénquima hepático, formación de septos fibrosos y de nódulos de regeneración que causan distorsión de la arquitectura hepática y anatomía vascular normal. En 1977 la OMS consideró los siguientes criterios para la definición de cirrosis: a) que el proceso sea difuso para excluir lesiones locales o focales, b) que exista necrosis, con lo que queda excluida la fibrosis hepática congénita, c) que exista regeneración nodular y fibrosis difusa, quedando excluida la hiperplasia nodular regenerativa y d) que haya distorsión del patrón arquitectural y alteración vascular¹¹⁴. Suele manifestarse hacia la cuarta o quinta década de la vida, aunque hay casos juveniles e incluso infantiles. Es más frecuente en el sexo masculino, debido a que la infección por virus de las hepatitis y el alcoholismo son más frecuentes en el hombre que en la mujer¹¹⁵. En los estadios más avanzados se considera que es irreversible, en cuyo caso la única opción terapéutica puede ser el trasplante hepático.

4.2 Etiología

Las causas más frecuentes de cirrosis hepática en el mundo desarrollado son el enolismo, la hepatitis crónica vírica y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que suponen aproximadamente el 90% de las causas de cirrosis¹¹⁶.

A nivel mundial la causa más importante de cirrosis es la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), con más de 400 millones de enfermos infectados¹¹⁷.

En aproximadamente un 10% de los casos la causa permanece desconocida, lo que se denomina cirrosis criptogénica. Se piensa que aproximadamente el 70% de las cirrosis criptogénicas se desarrollan en el contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, mientras que el resto puede estar relacionado con mecanismos autoinmunes¹¹⁵.

Introducción

4.2.1 Cirrosis por virus de la hepatitis

Las infecciones por VHB y VHC son las causas más frecuentes de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma a nivel mundial.

Se calcula que aproximadamente 170 millones de personas en el mundo tienen hepatitis crónica por VHC. Se estima que de estos pacientes el 20-30% presentará cirrosis al cabo de 20-30 años de evolución¹¹⁶.

En cuanto al VHB, se estima que alrededor de 350 millones de personas presentan hepatitis crónica por este virus¹¹⁷. Se estima que la incidencia de cirrosis en los pacientes con hepatitis crónica por VHB es del 8-20% al cabo de 5 años del diagnóstico.

4.2.2 Cirrosis alcohólica

El enolismo crónico es, por un lado, una de las principales causas de cirrosis, pero también actúa como un importante factor de progresión de la lesión hepática en pacientes con otras hepatopatías. En los pacientes que han tenido complicaciones de la cirrosis y siguen bebiendo, la supervivencia a 5 años es inferior al 50%. En caso de que se abstengan de seguir consumiendo alcohol, el pronóstico es más favorable.

La cantidad de ingesta de alcohol que conlleva riesgo de hepatitis alcohólica es desconocida, pero la mayoría de los pacientes tienen una historia de consumo de alcohol de más de 100 g al día durante 2 décadas o más¹¹⁸.

4.2.3 Esteatohepatitis no alcohólica

La EHNA es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en el mundo y está relacionada con la obesidad, con la diabetes *mellitus* y con la resistencia a la insulina. Se estima que en estos pacientes la incidencia de cirrosis al cabo de 10 años es del 5-20%¹¹⁵.

Los pacientes con cirrosis secundaria a EHNA suelen tener menos descompensaciones de la cirrosis que los pacientes con cirrosis por VHC, pero igualmente pueden desarrollar hepatocarcinoma¹¹⁹.

4.2.4 Cirrosis hepática autoinmune

La hepatitis autoinmune puede tener un curso asintomático y, en muchas ocasiones, ya presenta cirrosis hepática cuando se diagnostica la enfermedad.

La enfermedad es de causa desconocida, y se puede asociar a otras enfermedades autoinmunes. Afecta a ambos sexos y puede desarrollarse en cualquier etapa de la vida.

Para el diagnóstico se requiere la exclusión de otras causas de hepatopatía. Suelen estar presentes los anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (SMA), antimicrosomales hepatorrenales (anti-LKM-1) o antiantígeno soluble hepático (antiSLA) e hipergammaglobulinemia¹¹⁵.

4.2.5 Cirrosis biliar primaria

La prevalencia de la cirrosis biliar primaria (CBP) es de aproximadamente 100-200 pacientes por millón de habitantes y es más frecuente en mujeres de mediana edad. La presencia de anticuerpos antimitocondriales antiM2 diagnostica la enfermedad en casi el 90% de los pacientes¹²⁰.

4.2.6 Cirrosis biliar secundaria

La cirrosis biliar secundaria se debe aquellos procesos que producen una interrupción prolongada del flujo biliar por una compresión extrínseca de las vías biliares, por lesiones necroinflamatorias o por procesos congénitos. Esta interrupción del flujo biliar da lugar a colestasis crónica y, a largo plazo, a cirrosis. Algunos de estos procesos que pueden dar lugar a cirrosis biliar secundaria son la colangitis esclerosante primaria o la fibrosis quística.

4.2.7 Hemocromatosis

La hemocromatosis es un trastorno hereditario del metabolismo del hierro que da lugar a un depósito de hierro en el hígado que produce fibrosis del tejido hepático. A largo plazo puede dar lugar a cirrosis y también es causa de hepatocarcinoma.

Aunque la prevalencia de hemocromatosis es elevada (1 de cada 250 individuos), la frecuencia de cirrosis en estos pacientes es cada vez más baja.

4.2.8 Otras causas de cirrosis

En la tabla 4 se especifican las principales causas de cirrosis.

Tabla 4. Etiología de la cirrosis hepática.

Infeciosas	Enfermedades biliares
Virus de las hepatitis VHB, VHC, VHD. Esquistosomiasis	Colangitis esclerosante primaria Ductopenia Atresia de vías biliares Litiasis biliar Colangiopatía isquémica
Metabólica-tóxica	Vascular
Enolismo Esteatosis alcohólica no alcohólica	Cirrosis cardíaca (por insuficiencia cardíaca derecha) Pericarditis constrictiva crónica Síndrome de Budd-Chiari Enfermedad de Rendu-Osler-Weber
Autoinmune	Inducida por fármacos o sustancias químicas
Hepatitis autoinmune Cirrosis biliar primaria Colangitis autoinmune	Metotrexate Isonazida Amiodarona Arsénico α -metildopa
Genéticas	Criptogenética
Hemocromatosis hereditaria Déficit de α -1 antitripsina Fibrosis quística Enfermedad de Wilson Porfiria cutánea tarda Enfermedades por depósito de glucógeno Galactosemia Abetalipoproteinemia	

4.3 Patogenia

En la cirrosis hepática se produce una inflamación crónica y una necrosis y lisis continua de hepatocitos que dan lugar al proceso de fibrogénesis al liberar citocinas como el factor transformante del crecimiento- β 1 (TGF- β 1). Las células estrelladas hepáticas experimentan un complejo proceso de activación y se transforman en células activadas parecidas a miofibroblastos. Al activarse aumentan la expresión de actina de músculo

liso y de colágeno tipo 1, proliferan y migran al lugar de la lesión, donde se acumula material extracelular y se produce cicatrización. La perpetuación de la activación de las células estrelladas da lugar a procesos de fibrogénesis, contractilidad (lo que justifica la mayor resistencia portal en la lesión hepática), degradación y remodelación de la matriz extracelular¹²¹.

La fibrosis se inicia en las zonas periportales y pericentrales y, si se perpetúa, se producen septos de fibrosis que conectan los espacios portales y los espacios porta con las venas centrolobulillares modificando la estructura hepática y dando lugar a nódulos de regeneración hepatocitaria. Acompañando al proceso fibrogénico también se produce un proceso de angiogénesis que puede desempeñar un papel en la patogénesis de la hipertensión portal¹¹⁵.

4.4 Complicaciones e historia natural de la cirrosis hepática

En una primera fase, denominada cirrosis compensada, la cirrosis permanece asintomática. A medida que la enfermedad progresa y se produce mayor hipertensión portal y mayor deterioro de la función hepática aparecen complicaciones como ascitis, hemorragia por varices, ictericia y encefalopatía hepática. A esta fase se la denomina cirrosis descompensada. Los factores de riesgo que pueden predisponer a la descompensación de la cirrosis son el sangrado, infección, ingesta de alcohol, deshidratación, estreñimiento y obesidad. Otras complicaciones que se pueden dar son la insuficiencia renal (por ascitis refractaria o por síndrome hepatorenal), síndrome hepatopulmonar, peritonitis bacteriana espontánea y hepatocarcinoma.

Se pueden identificar 4 estadios clínicos de cirrosis¹²². Los estadios 1 y 2 corresponden a la fase de cirrosis compensada, y los estadios 3 y 4 a la fase de cirrosis descompensada:

- Estadio 1

Este primer estadio se caracteriza por ausencia de varices esofágicas y ascitis. La tasa de mortalidad en este estadio es inferior al 1% por año.

- Estadio 2

Introducción

Este estadio se caracteriza por la presencia de varices esofágicas, sin sangrado ni ascitis. La tasa de mortalidad en este estadio es del 3,4% por año.

- Estadio 3

Este estadio se caracteriza por la presencia de ascitis, con o sin varices esofágicas, pero sin sangrado. La tasa de mortalidad en este estadio es del 20% por año.

- Estadio 4

Se caracteriza por hemorragia digestiva por varices esofágicas con o sin ascitis. La tasa de mortalidad en este estadio es del 57% por año.

4.5 Carcinoma hepatocelular

Los pacientes con cirrosis tienen un riesgo aumentado de desarrollar carcinoma hepatocelular. La mayoría de los tipos de hepatitis crónica no tienen riesgo de hepatocarcinoma hasta que desarrollan cirrosis hepática, excepto la infección crónica por VHB, que puede desarrollar hepatocarcinoma en ausencia de cirrosis.

Las causas de cirrosis con mayor riesgo para desarrollar hepatocarcinoma son el VHB, VHC, EHNA y la hemocromatosis. Las causas con menor riesgo son la hepatitis autoinmune y la enfermedad de Wilson.

Los pacientes con hepatocarcinoma permanecen frecuentemente asintomáticos en las formas tempranas de la enfermedad, por lo que el diagnóstico se retrasa. Esto es debido a la gran reserva funcional que tiene el hígado. A veces se diagnostica tras producirse una descompensación de una cirrosis previamente compensada. Los signos y síntomas que pueden presentar los pacientes son masa palpable, ictericia obstructiva, saciedad precoz y dolor.

4.6 Modelos pronósticos en la cirrosis hepática

Los modelos pronósticos en la cirrosis hepática se han utilizado para predecir la supervivencia de los pacientes con cirrosis y para tomar decisiones como indicación de shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS), cirugía o trasplante hepático.

Uno de los más utilizados ha sido el sistema de clasificación de Child-Turcotte, diseñado en 1964 y que incluía inicialmente 5 parámetros: ascitis, encefalopatía, estado nutricional, albúmina sérica y bilirrubina sérica¹²³. Poco después, Pugh modificó dicha clasificación sustituyendo el estado nutricional por el tiempo de protrombina¹²⁴. De esta forma la clasificación se hizo más objetiva.

Algunos trabajos objetivaron que el índice de Child-Pugh tenía validez como índice pronóstico de supervivencia a un año. En el estudio de Infante-Rivard la clasificación de Child-Pugh en tres categorías (A, B y C) no adecuaba los datos tan bien como cuando los enfermos se categorizaban siguiendo una escala continua (5 a 15)¹²⁵. Cuando se utilizaba un modelo de regresión múltiple que utilizaba las 5 variables de la clasificación Child-Pugh, al analizar las curvas ROC, los pesos empíricos de las variables escala de 5 a 15 eran casi tan buenos como los pesos generados por una aproximación matemática. Por tanto, se postulaba que la escala continua de 1 a 15 podía ser adecuada para valorar en la práctica clínica la supervivencia a corto plazo de los pacientes con cirrosis.

A pesar de ello, la clasificación de Child-Pugh tiene algunas incorrecciones en la metodología estadística: utiliza puntos de corte para variables continuas, los puntos de corte no parecen ser los más óptimos, todas las variables se consideran con igual importancia cuando no es así (la encefalopatía tiene mayor relevancia pronóstica que la bilirrubina, por ejemplo) y no se incluyen variables que puedan proporcionar información pronóstica adicional¹²⁶. En las tablas 5 y 6 se puede ver las variables y puntuación para el índice Child-Pugh, así como el pronóstico de mortalidad asociado.

Tabla 5. Puntuación de Child-Pugh.

	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascitis	Ausente	Responde a diuréticos	Ascitis refractaria
Encefalopatía	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV

Tabla 6. Clasificación de Child-Pugh y pronóstico de mortalidad.

Puntuación	Clasificación	Mortalidad 1 año	Mortalidad 2 años
5-6 puntos	Child A	0%	15%
7-9 puntos	Child B	20%	40%
10-15 puntos	Child C	55%	65%

Al igual que la clasificación Child-Pugh, el índice MELD (Model for End-stage Liver Disease) surgió también como un modelo para predecir la supervivencia en pacientes sometidos a shunts portosistémicos. Se desarrolló en la Clínica Mayo a partir del análisis de 231 pacientes cirróticos que fueron sometidos a la colocación de un TIPS¹²⁷. La puntuación de MELD se correlacionó con la mortalidad observada en estos pacientes a los 3 meses.

El índice MELD fue levemente modificado por la UNOS (United Network for Organ Sharing) para ser introducido oficialmente en el año 2002 como el método oficial de priorización de pacientes en lista de espera para trasplante hepático con donante fallecido en Estados Unidos. Este índice se emplea hoy en muchas unidades de trasplante hepático.

El modelo utiliza variables objetivas y sencillas de determinar, como las concentraciones séricas de bilirrubina, creatina y el INR (ratio normalizado internacional del tiempo de protrombina). La UNOS hizo las siguientes modificaciones: asignar el valor de 4 mg/dL en la creatinina cuando el paciente recibía diálisis al menos 2 veces por semana, y reemplazar por 1 cualquier valor menor a 1 en la fórmula para prevenir puntajes me-

nores a 0. A partir de estas variables se obtiene una puntuación que es predictiva de supervivencia.

$$\text{Índice MELD} = 10 \times \left[0,957 \times \text{Ln} \left(\text{creatinina en } \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) + 0,38 \times \text{Ln} \left(\text{bilirrubina en } \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) + 1,120 \times \text{Ln}(\text{INR}) + 0,643 \right]$$

El índice MELD tiene varias ventajas sobre la clasificación de Child-Pugh. Una ventaja importante es que evita las valoraciones subjetivas del grado de encefalopatía o de la presencia de ascitis. Otra ventaja es que el índice MELD fue obtenido usando métodos prospectivos y fiables, por lo que no tiene los defectos estadísticos del modelo Child-Pugh. Además, el índice MELD valora de forma continua las variables, en lugar de usar puntos de corte para las mismas, lo que hace que tenga un mayor poder discriminativo.

El índice MELD ha sido validado en diversas publicaciones de pacientes cirróticos de diversas etiologías y con diferentes grados de gravedad. Todos los estudios han comprobado que es reproducible y que es un buen predictor de mortalidad al año¹¹⁵.

En un análisis retrospectivo se comprobó que los pacientes con MELD igual o menor a 14 tenían una supervivencia sin trasplante igual o superior que si recibían un órgano, por lo que se recomendó que los pacientes candidatos a trasplante hepático tuviesen un MELD superior a 15. Una excepción la suponen los pacientes con hepatocarcinoma que pueden ser candidatos a trasplante hepático con MELD menores.

En la tabla 7 se indica el pronóstico de mortalidad de acuerdo al índice de MELD según los datos de Wiesner R¹²⁸.

Introducción

Tabla 7. Índice de MELD y pronóstico de mortalidad¹²⁸.

Índice MELD	Mortalidad 1 año
<9	1,9%
10-19	6%
20-29	19%
30-39	52,3%
>40	71,3%

5. TRASPLANTE HEPÁTICO

5.1 Introducción

Desde hace algunas décadas el trasplante hepático se ha convertido en una opción terapéutica para los pacientes con fallo hepático fulminante y con cirrosis avanzada.

Si bien el trasplante hepático ha conseguido buenos resultados, no debe considerarse como primera opción terapéutica en muchas de las enfermedades hepáticas.

El trasplante rara vez cura la enfermedad subyacente, y la recurrencia puede ocurrir en muchos pacientes según la causa de la cirrosis. Por ejemplo, en el caso de un trasplante realizado tras un fallo hepático fulminante por toxicidad medicamentosa no se espera que exista una recurrencia de la enfermedad, si se evita el medicamento. En cambio, el porcentaje de recurrencia es alto en otras causas de cirrosis hepática, como es el caso de la hepatitis crónica por VHC.

Así pues, a la hora de seleccionar un paciente para someterse a trasplante hepático hay que sopesar los riesgos (los riesgos propios de la cirugía, la recurrencia de la enfermedad y los riesgos de la inmunosupresión crónica) y los beneficios para el paciente.

5.2 Indicaciones del trasplante hepático

Cualquier paciente con fallo hepático agudo, cirrosis descompensada o carcinoma hepatocelular es un candidato potencial para trasplante hepático.

5.2.1 Fallo hepático fulminante

El fallo hepático fulminante se define como el fallo hepático grave de instauración aguda con desarrollo de encefalopatía y alteración de la función hepática ($\text{INR} \geq 1,5$) en un período de tiempo corto. El fallo hepático puede ocurrir en un paciente con cirrosis previa o sin cirrosis.

Las causas más frecuentes son la toxicidad medicamentosa (sobre todo por paracetamol) y la hepatitis viral¹²⁹.

Introducción

Los pacientes con fallo hepático fulminante en los que no se realiza trasplante hepático pueden evolucionar hacia la total recuperación de la función hepática o pueden morir¹³⁰. El desenlace es en muchas ocasiones difícil de predecir, por lo que es recomendable enviar a estos pacientes a un hospital con una Unidad de Trasplante Hepático. A estos pacientes se les da la prioridad más alta en la lista de trasplante.

5.2.2 Cirrosis hepática

La cirrosis hepática no es motivo suficiente para realizar un trasplante hepático. La indicación de trasplante se considera en aquellos pacientes con alguna complicación secundaria a la hipertensión portal o con alguna manifestación debida a la alteración grave de la síntesis hepática.

Las varices hemorrágicas, la ascitis y la encefalopatía son las principales manifestaciones de la cirrosis hepática avanzada y se utilizan como marcadores de la descompensación de la cirrosis. El desarrollo del síndrome hepatorenal indica un mal pronóstico, por lo que conviene evaluar la posibilidad de trasplante hepático.

Así pues, la indicación y prioridad de trasplante hepático no depende de la causa de la cirrosis hepática, sino del grado de cirrosis y de las complicaciones existentes.

5.2.3 Otras indicaciones

Existen algunas condiciones que tienen indicaciones específicas para trasplante hepático, como la colangitis recurrente en pacientes con colangitis esclerosante primaria, o el prurito intratable en pacientes con cirrosis biliar primaria. Los pacientes con hepatocarcinoma también pueden ser candidatos para trasplante hepático, aunque el índice de MELD sea bajo.

Otras indicaciones para el trasplante hepático son pacientes con metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos, algunas formas de porfiria y varios tipos de enfermedades metabólicas que afectan al hígado (tirosinemia, glucogenosis, etc).

5.3 Contraindicaciones del trasplante hepático

Generalmente se acepta como contraindicaciones para el trasplante las siguientes:

- Enfermedad cardiopulmonar grave que no puede mejorar con medicación o cirugía.

- Cáncer, excluyendo cáncer hepático, que no cumple criterios oncológicos de curación.
- Alcoholismo o drogadicción activa.
- La edad avanzada y la infección con VIH son contraindicaciones relativas, pero cada vez en más hospitales se realizan trasplantes en estos grupos, consiguiendo buenos resultados. En el hospital donde se realizó este trabajo se realizan trasplantes en pacientes con infección con VIH y en personas de más de 65 años, si las comorbilidades no son graves.

5.4 Priorización del trasplante

El modelo pronóstico más utilizado para priorizar a los pacientes que deben someterse a trasplante hepático es el índice de MELD. El índice de MELD utiliza los valores de bilirrubina, creatinina sérica e INR para estimar la supervivencia a los 3 meses. La implementación del MELD para la asignación de órganos ha disminuido la mortalidad pre-trasplante sin tener un impacto negativo en la mortalidad tras el trasplante.

Cuando se utilizaba el CHILD como modelo para asignar la prioridad en la lista de espera, la puntuación mínima para entrar en la lista de espera era de 7, que en el índice de MELD equivale aproximadamente a 10. El índice mínimo para realizar trasplante puede variar según los centros, y en centros con gran volumen de trasplantes tienden a hacerse trasplantes con índices menores. Algunas condiciones, como la presencia de carcinoma hepático, pueden hacer que los pacientes asciendan en la lista de espera con MELD menores.

5.5 Inmunosupresión en el trasplante hepático

La mayoría de los centros utilizan dos o tres agentes inmunosupresores para evitar el rechazo del injerto. Normalmente se combina un glucocorticoide, como la prednisona, un inhibidor de la calcineurina, como la ciclosporina o el tacrólimus, y un tercer agente, como el micofenolato, azatioprina o sirulimus.

5.5.1 Glucocorticoides

Los glucocorticoides suprimen la producción de anticuerpos y la unión del complemento, aumentan la producción de IL-10 y disminuyen la producción de IL-2, IL-6 e interferón-gamma¹³¹⁻¹³³.

Normalmente se pauta una dosis alta de glucocorticoide por vía intravenosa en la fase anhepática (habitualmente metilprednisolona), con reducción de dosis progresiva hasta pasar a vía oral (habitualmente prednisona). Según los distintos protocolos la dosis oral se puede reducir progresivamente hasta retirar a los 3 o 6 meses, o se puede mantener a una dosis aproximada de 5 mg/día de manera indefinida.

Los corticoides se asocian a diversos efectos secundarios, como diabetes, hipertensión, dislipemia, susceptibilidad a infecciones, osteopenia, cataratas, etc. Además puede aumentar la replicación del VHC. Por ello, se intentan mantener siempre a la menor dosis posible^{134,135}.

5.5.2 Inhibidores de la calcineurina

5.5.2.1 Ciclosporina

La ciclosporina se une a la ciclofilina en el citosol de las células T. Esta unión inhibe la activación de la calcineurina, que es responsable de la activación de la transcripción de IL-2. De esta manera se produce una disminución de la respuesta de las células T a los antígenos de clase I y clase II, con lo que se reduce la probabilidad de rechazo¹³⁶.

Desde mitad de los 90 se sustituyó la formulación clásica por la versión Neoral, que es una fórmula no acuosa, microemulsionada, que tiene una absorción más estable y una mayor biodisponibilidad que la versión clásica de la ciclosporina^{137,138}.

Los niveles de ciclosporina se tienen que monitorizar diariamente en el período peritrasplante. Posteriormente se puede disminuir la frecuencia de monitorización a medida que se estabiliza la función del injerto hepático. Ante una enfermedad aguda o si se pauta alguna medicación que pueda interferir en los niveles de ciclosporina, la frecuencia de monitorización conviene aumentarla. Se metaboliza en el hígado vía CYP 3A4. La ciclosporina puede ser nefrotóxica y aumenta el riesgo de hipertensión, hiper-

potasemia e hipomagnesemia, por lo que también es recomendable monitorizar la función renal, los niveles de potasio y magnesio, y la tensión arterial. Otros efectos adversos son la toxicidad neurológica (alteración del estado mental, alucinaciones, disartria, ceguera cortical, polineuropatía), dislipemia, hiperplasia gingival e hirsutismo. Los niveles terapéuticos de ciclosporina recomendables son entre 200 y 250 ng/mL en los primeros 3 meses tras el trasplante, y entre 80 y 120 ng/mL durante 12 meses. Se debe evitar en la medida de lo posible asociar otros fármacos nefrotóxicos y diuréticos ahorradores de potasio.

5.5.2.2 Tacrólimus

El tacrólimus inhibe la producción de IL-2 e interferón. Es 100 veces más potente que la ciclosporina. Se metaboliza en el hígado vía CYP 3A4. La monitorización de los niveles de tacrólimus también es muy importante. Se suele empezar con una dosis de 0,5 a 1 mg cada 12 horas el día posttrasplante, con el objetivo de llegar a unos niveles de 7 a 10 ng/mL al final de la primera semana. Tras los 6 meses el objetivo es de unos 6 ng/mL, y se intenta mantener unos niveles entre 4 y 6 ng/mL tras el primer año.

Existe controversia a la hora de elegir un inhibidor de la calcineurina en los pacientes con infección VHC, pues teóricamente la ciclosporina inhibe la replicación del VHC *in vitro*^{139,140}. En cambio, en un metaanálisis que utilizó 5 ensayos controlados y aleatorizados que comparaban el tacrólimus y la ciclosporina en los resultados de la recurrencia de hepatitis C en 1 año de duración, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad, supervivencia del injerto o rechazo comprobado por biopsia¹⁴¹.

Por lo tanto, la elección del inhibidor de calcineurina permanece abierta.

5.5.3 Inhibidores de la síntesis de purina

5.5.3.1 Micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo es un inhibidor de la síntesis de purina. El metabolito activo del micofenolato mofetilo es el ácido micofenólico. Inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa, lo que previene la formación de guanosina monofosfato (GMP). Esto evita la síntesis de guanina trifosfato (GTP) o desoxi-guanina trifosfato (d-GTP), lo que evita que las células puedan replicar. La mayoría de las células de los mamíferos puede mantener los niveles de GMP a través de la vía de recuperación de purina, sin embargo

Introducción

los linfocitos carecen de una enzima clave de la vía de recuperación de guanina, la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, por lo que no pueden superar el bloqueo de la formación de GMP. De este modo, el micofenolato mofetilo inhibe selectivamente la proliferación de los linfocitos B y T¹⁴².

El micofenolato mofetilo no produce neurotoxicidad ni nefrotoxicidad, y su uso permite el uso de dosis más bajas de corticoides e inhibidores de la calcineurina. Los efectos secundarios más comunes son los efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal) y la toxicidad de la médula ósea. Esos síntomas son dependientes de la dosis, y mejoran con la reducción temporal o permanente de la dosis.

5.5.3.2 Azatioprina

La azatioprina es otro inhibidor de la síntesis de purina. Es un profármaco del 6-mercaptopurina, que también actúa inhibiendo la inosina monofosfato deshidrogenasa, pero es menos específico y potente que el ácido micofenólico¹⁴³. En cambio, no hay estudios publicados que comparen *in vitro* la inmunopotencia del micofenolato mofetilo con azatioprina¹⁴⁴.

La azatioprina es más mielotóxico y hepatotóxico que el micofenolato mofetilo¹⁴⁵.

Desde el año 2000 la azatioprina ha sido sustituida por el micofenolato mofetilo en muchos centros, si bien no hay estudios que muestren suficiente evidencia sobre la superioridad del micofenolato mofetilo sobre la azatioprina en el trasplante hepático¹⁴⁴.

5.5.4 Inhibidores de mTOR

El sirolimus y el everolimus son fármacos inmunosupresores que se unen a las proteínas denominadas “diana de rapamicina en mamíferos” (mTOR), lo que produce una inhibición de una serina-treonina quinasa multifuncional y previene que el ADN y la síntesis proteica resulten en el paro del ciclo celular¹⁴⁶.

El sirolimus es un antibiótico macrólido estructuralmente similar al tacrólimus. El everolimus es un derivado hidroxietilado del sirolimus. Se unen a la misma diana que el tacrólimus (la inmunofilina citoplasmática FKBP12). En cambio, esta unión no produce una inhibición de la calcineurina. El complejo con FKBP se une al mTOR y el complejo

resultante inhibe la proliferación celular de las células B y T mediadas por el complejo IL2/receptor IL2, así como la respuesta celular T y B a otras citocinas como IL11, G-CSF y eritropoyetina.

Estos fármacos no son nefrotóxicos ni neurotóxicos. Actúan de manera sinérgica tanto con la ciclosporina como con el tacrólimus, permitiendo que se puedan utilizar dosis menores para evitar la nefrotoxicidad.

Los principales efectos secundarios son la trombosis de la arteria hepática, hiperlipidemia, supresión de la médula ósea y úlceras en la boca^{147,148}.

No se suelen utilizar en monoterapia. El sirolimus se ha propuesto como opción en casos de carcinoma hepatocelular por su actividad antiproliferativa¹⁴⁹.

5.5.5 Anticuerpos monoclonales

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor IL2, que inhibe la proliferación de las células T. Se utiliza como agente inductor en el periodo post-trasplante inmediato para retrasar la introducción de los inhibidores de calcineurina, para evitar la neurotoxicidad y nefrotoxicidad, cuando existe insuficiencia renal pre-trasplante. De este modo, se permite preservar la función renal, sin incrementar el riesgo de rechazo y sin empeorar la supervivencia del paciente ni del injerto. También se puede utilizar para minimizar el uso de glucocorticoides.

Los efectos secundarios que puede causar son hipertensión, náuseas, anemia, cefalea e hiperpotasemia¹⁵⁰.

6. CIRROSIS HEPÁTICA Y DIABETES

6.1 Metabolismo hidrocarbonado en pacientes con cirrosis hepática

Los pacientes con cirrosis presentan una elevada prevalencia de intolerancia hidrocarbonada y diabetes^{151,152}; y se considera que el 20% de los pacientes con cirrosis que presentan intolerancia hidrocarbonada acaba desarrollando diabetes durante la historia natural de su enfermedad¹⁵³. Muchas veces el diagnóstico de diabetes puede pasar desapercibido, pues sólo se utiliza la glucemia basal que, como se explica más adelante, es insuficiente para el diagnóstico de diabetes en los pacientes con cirrosis hepática.

El estudio mediante test de tolerancia oral a la glucosa nos puede dar una idea más real de la prevalencia de diabetes en los pacientes cirróticos. Por ejemplo, en el estudio mediante test de tolerancia oral a la glucosa en un grupo heterogéneo de 108 pacientes con cirrosis hepática que realizaron Müller y colaboradores en 1994, los resultados fueron que el 27% de los pacientes presentaron normogluceemia, el 36% intolerancia a la glucosa y el 37% diabetes¹⁵⁴.

Para estudiar la fisiopatología subyacente que explique la elevada prevalencia de diabetes en los pacientes con cirrosis, se han realizado diversos estudios mediante clamps hiperglucémicos, clamps euglucémicos hiperinsulinémicos y calorimetría indirecta.

En estos estudios se ha puesto de manifiesto que los pacientes con cirrosis presentan hiperinsulinemia crónica. En estos pacientes existe una disminución de la sensibilidad periférica a la insulina debido a una disminución del metabolismo no oxidativo de la glucosa en el tejido muscular esquelético, producida por una reducción de la utilización de la glucosa. En concreto, se ha podido comprobar que existe una disminución del 40-50% de la captación corporal total de glucosa. Esta menor utilización de la glucosa se debe probablemente a un almacenamiento deficiente de la glucosa¹⁵⁵⁻¹⁶³.

Como ejemplo, Petrides AS y colaboradores realizaron un estudio publicado en 1991 en el que se realizó un TTOG y un clamp euglucémico hiperinsulinémico en tres pasos (tasas de infusión 0,1, 0,5 y 1,0 mU/kg/min) con calorimetría indirecta en 8 pacientes con cirrosis estable (todos con clasificación CHILD A) y 12 pacientes control¹⁶¹. El TTOG

fue normal en los pacientes cirróticos, pero los niveles de insulina plasmática se incrementaron aproximadamente el doble en comparación con el grupo control. En el estudio mediante clamp se comprobó que en los dos pasos con mayor tasa de infusión de insulina la captación de glucosa fue menor en el grupo de cirróticos (3,33 (0,31) vs 5,06 (0,4) mg/kg/min, $p < 0,01$, y 6,09 (0,50) vs 7,95 (0,52) mg/kg/min, $p < 0,01$) (figura 10). La estimulación de la oxidación de la glucosa por la insulina fue normal, mientras se comprobó una reducción del metabolismo no oxidativo de la glucosa (figura 11).

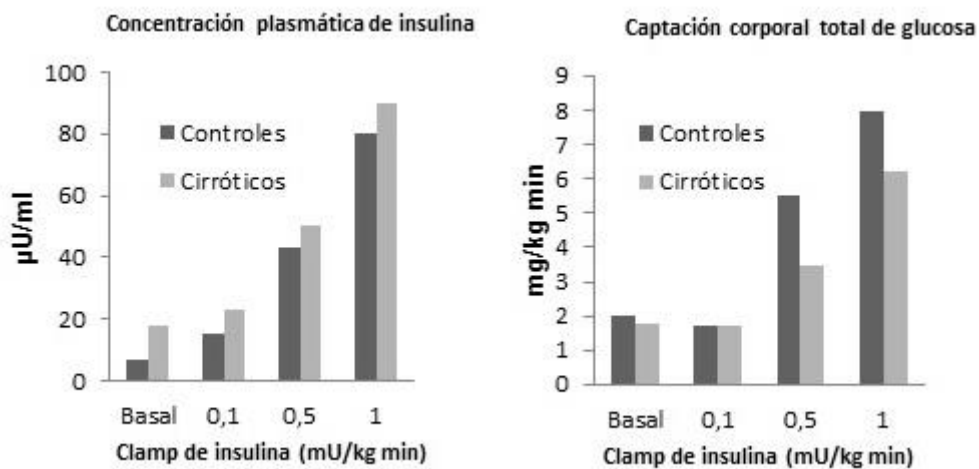


Figura 10. Concentración de insulina plasmática y captación corporal total de glucosa en 8 sujetos cirróticos (barras rayadas) y en 12 controles (barras en blanco) en estado basal y tras estudio mediante clamp euglicémico hiperinsulinémico con calorimetría indirecta. El estudio mediante clamp presenta tres pasos con tasas de infusión de 0,1, 0,5 y 1,0 mU/kg/min. El grupo de cirróticos muestran hiperinsulinemia y menor captación corporal total de glucosa con respecto al grupo control. Adaptada de Petrides AS. J Clin Invest.1991.

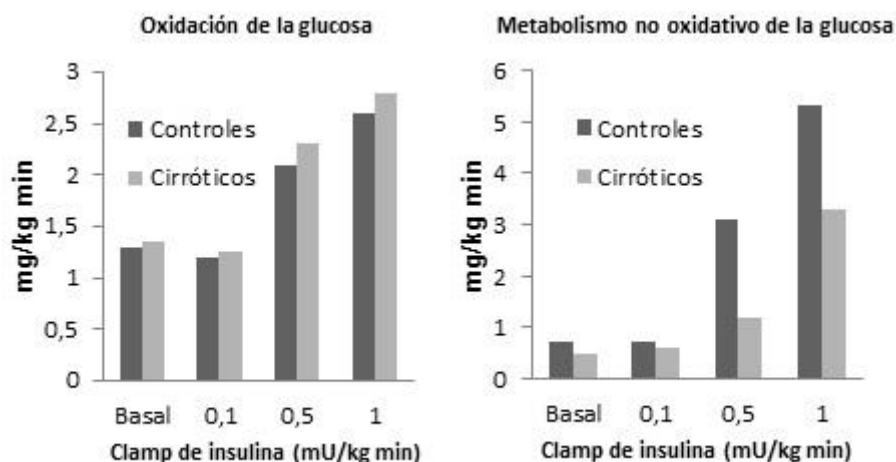


Figura 11. Oxidación de glucosa y metabolismo no oxidativo de la glucosa en pacientes cirróticos (barras rayadas) y en grupo control (barras en blanco) durante el clamp euglicémico hiperinsulinémico. Los valores representan la media \pm error estándar de la media. *P < 0,01. Adaptada de Petrides AS. J Clin Invest.1991.

Además, en estos estudios también se ha demostrado que los pacientes con cirrosis presentan una reducción de las dos primeras fases de la secreción de la célula beta en respuesta a la hiperglucemia¹⁵⁶.

Otro aspecto que se ha estudiado en los pacientes con cirrosis es la producción de glucosa hepática. En el estudio de Proietto J y colaboradores publicado en 1980 se estudió la producción de glucosa hepática basalmente, durante una infusión de insulina (25 mU/kg x h) y glucosa (11 μ mol/kg x min), y durante una infusión de glucagon (8 ng/kg x min). La producción de glucosa hepática basal fue menor en el grupo de pacientes cirróticos en comparación con el grupo control (10,2 (0,6) vs 13,2 (0,6) μ mol/kg x min; p < 0,0025). Durante la infusión de insulina/glucosa la producción de glucosa hepática se suprimió del mismo grado en ambos grupos (83% en el grupo control y 87% en el grupo de pacientes cirróticos)¹⁶⁴.

En el estudio de Petrides y colaboradores mediante clamp euglicémico hiperinsulinémico comentado anteriormente la producción de glucosa hepática basal y durante los tres pasos del clamp fue similar en los pacientes cirróticos y en el grupo control (figura 12)¹⁶¹.

Por lo tanto, en estos estudios se puso de manifiesto que la producción de glucosa hepática basal es normal o incluso puede estar reducida, y se suprime en respuesta a la insulina de un grado similar a lo que se suprime en sujetos sin cirrosis. Esto sugiere que en los pacientes con cirrosis no existe resistencia hepática a la insulina.

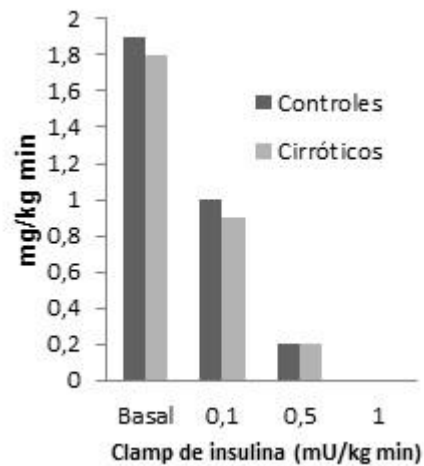


Figura 12. Producción de glucosa hepática en sujetos cirróticos (barras rayadas) y controles (barras en blanco) en estado basal y durante los tres pasos del clamp euglicémico hiperinsulinémico. Los valores representan la media \pm error estándar de la media. Adaptada de Petrides AS. J Clin Invest.1991.

No se conoce bien cuál es la causa de la hiperinsulinemia en los pacientes cirróticos. Puede ser consecuencia de un aumento de la secreción pancreática de insulina, de una disminución del aclaramiento hepático de la insulina o por una alteración de la regulación por retroalimentación de la secreción de insulina. Lo que sí se ha comprobado es que la resistencia a la insulina aumenta a medida que el grado de cirrosis es mayor¹⁶⁵.

En los sujetos sin cirrosis, una alternativa para el diagnóstico de diabetes es la HbA1c⁶⁹. La HbA1c es el producto de la glicosilación no enzimática irreversible del extremo amino terminal de la valina de una o ambas cadenas β de hemoglobina. Las concentraciones de HbA1c proporcionan un medio de evaluar a largo plazo el estado glucémico crónico del paciente, pues estiman la glucemia media de los últimos 2-3 meses, y se correlacionan bien con el desarrollo de complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes^{70,166}.

Introducción

En cambio, en los pacientes con cirrosis diversos estudios han mostrado que la HbA1c infraestima el estado glucémico^{167,168}, aunque la causa no está suficientemente aclarada. La explicación más aceptada es el mayor estado de hemólisis que existe en los pacientes cirróticos, pues cuando se produce una reducción de la vida media de los eritrocitos, la HbA1c puede infraestimar el estado glucémico¹⁶⁹⁻¹⁷³.

La fructosamina es el producto de la glicosilación de las proteínas plasmáticas. La determinación de la fructosamina se basa en la medición de glicoproteínas de vida media corta (1-2 semanas), por lo que su concentración estima la media de la glucemia en las últimas 2 semanas. La medición de la fructosamina no debería afectarse por la vida media de los eritrocitos, como parece que ocurre con la HbA1c en los pacientes con cirrosis. Algunos estudios han sugerido que la fructosamina podría ser un test más conveniente que la HbA1c para estimar la glucemia en los pacientes cirróticos, pero los resultados no han sido concluyentes¹⁷²⁻¹⁷⁴. Un hecho que puede invalidar la fructosamina como estimador del estado glucémico en los cirróticos es que, dado que la fructosamina depende de la glicosilación de las proteínas plasmáticas, los niveles de fructosamina podrían alterarse en caso de una disminución de la síntesis proteica hepática por alteración de la función hepática^{173,175-176}.

Son pocos los estudios que han investigado la correlación del 1,5-anhydroglucitol (AG) con los niveles glucémicos en los pacientes con cirrosis hepática. Estos estudios han concluido que los pacientes con cirrosis presentan niveles más bajos de AG que pacientes controles de la misma edad y sexo, lo que sugiere que existe una síntesis alterada de AG en la cirrosis hepática^{177,178}.

Todos estos datos evidencian dos problemas a la hora de estudiar el estado glucémico del paciente cirrótico. El primero es que, dado que la cirrosis da lugar a hiperinsulinemia con resistencia periférica a la insulina, sin afectación de la sensibilidad hepática a la insulina, en la práctica clínica habitual el estudio de diabetes únicamente mediante glucemia basal es insuficiente, pues el paciente puede presentar alteración de la glucemia postprandial sin afectación de la glucemia basal. El segundo es que los métodos existentes para estimar la glucemia media no sirven en los pacientes cirróticos. Por lo

tanto, en los pacientes cirróticos es recomendable la realización de TTOG para estudiar adecuadamente el estado glucémico.

6.2 Metabolismo hidrocarbonado y VHC

Estudios en ratones transgénicos y en cultivo celular *in vitro* han llevado a sugerir que la infección crónica por VHC podría alterar la expresión del sustrato del receptor de insulina 1 y 2 (IRS-1 e IRS-2), que son moléculas centrales de la cascada de señalización de la insulina¹⁷⁹⁻¹⁸¹. El VHC puede dar lugar a esta alteración de las vías de señalización de insulina a través de varios mecanismos: por sobreexpresión del supresor de las citocinas de señalización 3¹⁷⁹, por regulación a la baja del receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma¹⁸⁰ o por activación de la vía mTOR/S6K1¹⁸¹. Además, la proteína del core del VHC aumenta la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que también puede inducir resistencia a la insulina al promover la fosforilación de los residuos de serina del IRS-1¹⁸².

Aunque existen bases moleculares que podrían explicar el riesgo de diabetes por la infección por VHC, los resultados de los estudios epidemiológicos que se han realizado hasta ahora son controvertidos.

La sugerencia de que el VHC podía estar asociado a la diabetes fue realizada por primera vez por Allison ME y colaboradores en 1994¹⁸³. Realizaron una revisión retrospectiva de los datos de 100 pacientes consecutivos con cirrosis que se iban a evaluar para la realización de trasplante hepático. Se observó que el 50% de los pacientes con cirrosis relacionada con VHC tenían diabetes *mellitus*, mientras que sólo el 9% de los pacientes con cirrosis no relacionada con VHC tenían diabetes. Esto suponía una odds ratio de VHC para presentar diabetes *mellitus* de 10,0 (con el 95% de intervalo de confianza entre 3,4 y 29,3).

Posteriormente, Caronia S y colaboradores realizaron un estudio dividido en dos partes. Primero estudiaron retrospectivamente 1151 pacientes con cirrosis por VHC y 181 pacientes con cirrosis por VHB. La prevalencia de diabetes en el grupo de cirróticos por infección por VHC fue de 23,6%, mientras que en el grupo de cirróticos por infección

Introducción

de VHB la prevalencia fue de 9,4%. La odds ratio fue de 2,78 [IC 95% [1,6, 4,79]; $p = 0,0002$]. Después realizaron un TTOG en 235 pacientes con infección crónica por VHC y VHB, de los cuales 165 tenían cirrosis establecida y 70 no la tenían. Sólo 1 de los 70 pacientes con infección viral crónica sin cirrosis tuvo diabetes. Entre los pacientes con cirrosis, aquellos con cirrosis relacionada con infección por VHC tuvieron una prevalencia de diabetes de 24,4%, en comparación con el 7,9% en aquellos con cirrosis relacionada con infección por VHB ($p = 0,0477$)¹⁸⁴.

Moucarí y colaboradores realizaron otro estudio en el que se comparó la resistencia a la insulina calculada mediante HOMA en 600 pacientes consecutivos con hepatitis crónica (500 con hepatitis crónica C y 100 con hepatitis crónica B) que se evaluaron el día de la biopsia hepática. La resistencia a la insulina fue más frecuente en los pacientes con hepatitis crónica C que en los pacientes con hepatitis crónica B (35% vs 5%, $p < 0,001$). La resistencia a la insulina se asoció con los genotipos 1 y 4 del VHC, y con presentar altos niveles séricos de RNA de VHC¹⁸⁵.

En cambio, en otros estudios no se ha confirmado este aumento de riesgo¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

En el estudio realizado por Papatheodoridis GV y colaboradores se evaluó la prevalencia de diabetes *mellitus* en 434 pacientes consecutivos con hepatitis B (174) y C (260). No hubo diferencias significativas en la prevalencia de diabetes en los pacientes con hepatitis B (14%) y C (13%). La presencia de diabetes sí que se asoció independientemente al grado de fibrosis y a la presencia de cirrosis ($P < 0,001$)¹⁸⁷.

En el estudio de Chehadeh W y colaboradores se estudió la prevalencia de diabetes en 181 pacientes con infección por VHC genotipo 4 en ausencia de fibrosis hepática ni esteatosis, y en 170 controles sin infección por VHC. Los autores emplearon un diseño casos-contróles. No se encontró asociación significativa de diabetes con infección por VHC, si bien la edad media y la prevalencia de obesidad en los pacientes con diabetes y VHC positivo fue significativamente menor que en los pacientes con diabetes y VHC negativo¹⁸⁸.

Ante la controversia surgida, se realizaron dos metaanálisis en torno a esta cuestión. En el metaanálisis realizado por White y colaboradores en 2008 se encontró una aso-

ciación del VHC con diabetes con una odds ratio ajustada de 1,7 (IC 95% [1,2, 2,2]) en los estudios transversales y un hazard ratio ajustado de 1,7 (IC 95% [1,3, 2,1]) en estudios de cohortes¹⁸⁹.

En el metaanálisis realizado en 2012 por Naing C y colaboradores se concluyó que los hallazgos apoyaban la asociación entre hepatitis C y diabetes con un odds ratio general de 1,7 (IC95% [1,2, 2,4]), pero avisaba que los resultados debían interpretarse con precaución pues podían existir factores de confusión no medidos en los estudios analizados¹⁹⁰.

En contra de los resultados de estos metaanálisis se ha argumentado que muchos de los estudios estaban basados en series clínicas y podían haber sufrido sesgos de evaluación. Además, en los pocos estudios basados en población los resultados eran inconsistentes.

Así, en el estudio realizado por Mehta SH y colaboradores, que se trataba de un estudio prospectivo basado en población en el que se examinó si en las personas que desarrollaban diabetes era más probable que existiesen antecedentes de infección por VHC, en las personas con VHC se observó un aumento de riesgo de diabetes pero no fue estadísticamente significativo. Sí que se observó una asociación entre infección por VHC e incidencia de diabetes en aquellos pacientes que tenían otros factores de riesgo para diabetes, pero esta asociación estaba basada en un número pequeño de casos con VHC positivo¹⁹¹.

El estudio basado en población que ha mostrado una asociación más fuerte entre VHC y riesgo de diabetes fue el realizado en una comunidad de Taiwan. Se siguió durante 7 años a una cohorte de 4958 personas de 40 o más años sin diabetes, de los cuales 3486 eran seronegativos, 812 anti-HCV positivos, 116 con coinfección VHB/VHC y 544 HBsAg positivos. Al terminar el período 474 participantes desarrollaron diabetes. La presencia de anti-HCV positivo se asoció significativamente a diabetes en un análisis multivariante (HR = 1,7; IC 95% [1,3, 2,1])¹⁹². Sin embargo, a este estudio se le criticó que no había utilizado las metodologías estadísticas apropiadas¹⁹³.

Introducción

Posteriormente, en un estudio realizado en una cohorte de un pueblo del sur de Italia que se siguió durante 20 años se evaluó la asociación entre infección con VHC (anticuerpos VHC positivos) y la incidencia de DM2. El análisis multivariante ajustado a sexo, edad e índice de masa corporal (IMC) no mostró asociación significativa entre la incidencia de diabetes y la presencia de anticuerpos HCV al inicio del período de seguimiento¹⁹⁴.

Recientemente, en un estudio basado en población se recogieron datos sobre infección por VHC (anticuerpos anti-VHC y RNA VHC) y sobre diabetes (definida como HbA1c \geq 6,5% o glucosa plasmática en ayunas \geq 126 mg/dL) y resistencia a la insulina (HOMA-IR) de los 15128 adultos que participaron en la US National Health and Nutrition Examination Survey entre 1999 y 2010. En un análisis multivariante ajustado, la diabetes no se asoció a anticuerpos anti-VHC (OR = 1,0; IC 95% [0,6, 1,7]) ni con presencia de RNA VHC (OR = 1,1; IC 95% [0,6, 1,9]). Tampoco se encontró una asociación entre infección por VHC y resistencia a la insulina. En cambio, sí que se encontró una asociación entre niveles elevados de GPT y GGT y diabetes, independientemente de presentar o no infección por VHC (figura 13)¹⁹⁵. Los autores sugirieron que la asociación entre VHC y diabetes que se había encontrado en estudios previos podría atribuirse a una mayor prevalencia de elevación de enzimas hepáticas en los pacientes con infección por VHC.

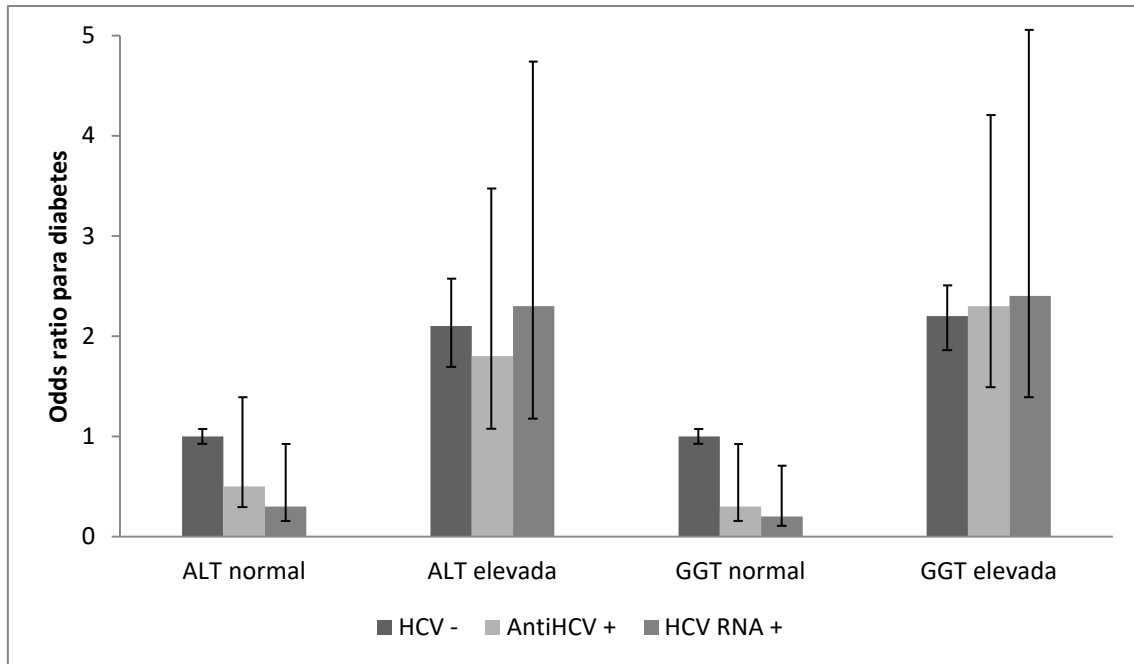


Figura 13. Odds ratio para diabetes según la presencia de marcadores de infección por VHC (anti-VHC o RNA VHC) y actividad enzimática (GPT y GGT). Adaptada de Ruhl CE. *Hepatology*.2014.

6.3 Metabolismo hidrocarbonado y carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tipo de cáncer hepático con más de 700000 casos diagnosticados al año¹⁹⁶. Existen muchos factores de riesgo asociados al desarrollo de CHC, como la hepatitis B y C, la cirrosis y la obesidad¹⁹⁷. La diabetes también parece asociarse a un aumento de hasta 3 veces de riesgo de desarrollar CHC, y se asocia con peor pronóstico en los pacientes con CHC independientemente de la cirrosis subyacente¹⁹⁸.

Aunque la diabetes y el CHC parecen estar relacionados, no se conocen bien los mecanismos que conectan ambas enfermedades. En algunos trabajos se ha implicado la inflamación en la patogénesis de la diabetes y el CHC, en concreto a algunas citocinas proinflamatorias como el IL-6 y el TNF- α ¹⁹⁹⁻²⁰¹. Gao S y colaboradores han sugerido que la haploinsuficiencia del *nuclear receptor co-activator 5* (NCOAC5) puede aumentar la susceptibilidad a desarrollar ambas enfermedades. En su estudio se pudo observar que los ratones NCOAS5^{+/-} presentaron por un lado una menor activación de la vía de señalización de la insulina, y un menor número y tamaño de islotes pancreáticos; y por otro

Introducción

lado se pudo comprobar que estos ratones también desarrollaron mayor inflamación hepática, esteatosis y displasia, así como mayores niveles de alanina aminotransferasa y α -fetoproteína. Los autores también comprobaron que el déficit de NCOAC5 daba lugar a mayor expresión de IL-6 en las células de Kupffer. Para comprobar si esta molécula se asociaba a diabetes y a CHC, los autores generaron ratones NCOAS5^{+/-} IL-6^{+/-}, con reducción de la expresión de IL-6. La reducción de la expresión de IL-6 en los ratones con haploinsuficiencia de NCOAS5 se asoció a mejor glucemia basal, menor resistencia a la insulina y menor tamaño tumoral, si bien no fue capaz de parar el inicio de CHC. Finalmente, los autores analizaron tejido de carcinoma hepatocelular humano y encontraron que la expresión de NCOA5 estaba reducida significativamente en un 40% en comparación con los tejidos adyacentes no tumorales^{201,202}. El trabajo realizado por este grupo estableció una posible asociación con la diabetes, aunque para confirmarlo sería necesario realizar más estudios en humanos.

Por otro lado, en el cáncer hepático primario se produce mayor expresión de algunos factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), como el IGF-II, y de factores de necrosis tumoral, que producen resistencia a la insulina, pero se requieren más estudios que demuestren esta asociación²⁰³⁻²⁰⁴.

7. TRASPLANTE HEPÁTICO Y DIABETES

7.1 Metabolismo hidrocarbonado en pacientes sometidos a trasplante hepático

A medida que las técnicas quirúrgicas y la medicación inmunosupresora han mejorado, la supervivencia tras el trasplante hepático también ha mejorado, con porcentajes de supervivencia a los 5 y 10 años del 70% y 60%, respectivamente²⁰⁵. Las principales amenazas del injerto hepático son aquellas asociadas a los episodios de rechazo, complicaciones biliares y vasculares, y la recurrencia de la enfermedad hepática inicial, particularmente la hepatitis C y el carcinoma hepatocelular. Sin embargo, la mayor supervivencia ha hecho necesario considerar otras complicaciones que pueden repercutir en la morbimortalidad a largo plazo, como la dislipemia, la hipertensión arterial y la diabetes.

Existen dos factores que pueden afectar al metabolismo hidrocarbonado en los pacientes sometidos a trasplante hepático: los efectos hiperglucemiantes de la medicación inmunosupresora (que se profundizará en el siguiente punto) y la persistencia de las alteraciones metabólicas antes del trasplante.

Tras el trasplante hepático muchas de las alteraciones metabólicas de la cirrosis se corrigen, pero todavía no está claro si el metabolismo hidrocarbonado también mejora.

La prevalencia de intolerancia hidrocarbonada tras el trasplante hepático no se conoce con exactitud, sobre todo porque los estudios han utilizado diferentes criterios diagnósticos y en algunos no se ha realizado una metodología adecuada para la detección de diabetes tras el trasplante. Además, es importante diferenciar si el estudio de prevalencia se realiza en un período temprano tras el trasplante (primeros 3 meses) o posteriormente, pues en los períodos inmediatos tras el trasplante el estrés puede influir de una manera importante en el metabolismo hidrocarbonado del paciente. Estas dificultades metodológicas hacen que las prevalencias informadas en los diferentes estudios sean muy variables, desde el 2% al 30%²⁰⁶⁻²¹².

Otro problema es que muchos de estos estudios no han comparado la prevalencia de diabetes antes y después del trasplante, o sólo han utilizado la glucemia en ayunas

que, como se ha expuesto anteriormente, es un método insuficiente para el estudio del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con cirrosis. Por lo tanto, no pueden concluir si el trasplante empeora o mejora el estado metabólico de estos pacientes.

Tietge y colaboradores estudiaron a 100 pacientes con cirrosis hepática y a 62 pacientes con trasplante hepático mediante TTOG, y a 10 pacientes con cirrosis y 27 con trasplante hepático mediante clamp euglicémico-hiperinsulinémico²¹³. El porcentaje de diabetes diagnosticada mediante test de tolerancia oral a la glucosa fue similar antes y después del trasplante (35% y 37%, respectivamente), mientras sí que se observó una mejoría significativa de la sensibilidad a la insulina. Uno de los sesgos de este trabajo fue que los pacientes estudiados antes y después del trasplante no eran los mismos (únicamente en 31 pacientes se realizó test de tolerancia oral antes y después del trasplante), y otro es que no se informa adecuadamente del grado de cirrosis que tenían los pacientes incluidos en el grupo de pacientes cirróticos. Se informa de la media de parámetros bioquímicos y hemostáticos, pero no si cualquier grado de cirrosis se incluía en el estudio o sólo los pacientes con cirrosis avanzada o en lista de espera para trasplante.

Merli y colaboradores estudiaron la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la secreción pancreática de insulina en 6 pacientes antes y 6 meses después del trasplante hepático. Observaron una mejoría de la tolerancia a la glucosa y a la sensibilidad a la insulina, y concluyeron que esto se debía tanto a una mejoría del aclaramiento hepático de insulina como a una mejoría del metabolismo no oxidativo de la glucosa, es decir, del uso periférico de la glucosa para la síntesis de glucógeno muscular. Se observó, asimismo, la persistencia de un incremento de la primera fase de secreción de insulina, sugiriendo que se mantenía una especie de memoria de la resistencia a la insulina previa²¹⁴.

Schneiter y colaboradores realizaron una sobrecarga de glucosa a 7 pacientes con cirrosis hepática antes y 38 semanas tras trasplante hepático, así como a 6 pacientes con trasplante renal y 6 pacientes sanos²¹⁵. No hubo cambios significativos en la hiperglucemia postprandial antes y tras el trasplante. La insulinemia postprandial fue menor en los pacientes con trasplante hepático que en los pacientes con trasplante renal, indi-

cando un incremento del aclaramiento de insulina en los pacientes con trasplante hepático. La insulinemia postprandial de los pacientes con trasplante hepático no se comparó directamente con la insulinemia antes del trasplante, por lo que no se pudo concluir si existían cambios con el trasplante, si bien en otros estudios sí se ha comprobado que en los pacientes cirróticos antes del trasplante el aclaramiento de insulina está disminuido²¹⁶.

Como se puede comprobar, los estudios que han investigado el metabolismo de la glucosa tras el trasplante hepático, generalmente lo han hecho o bien sin una metodología adecuada (sólo determinar glucemia basal), o no han comparado los resultados de los pacientes antes y después del trasplante; y cuando han hecho esto último, lo han hecho con un número de pacientes bajo y los resultados han sido contradictorios al compararlos con otros estudios. Por ello, la pregunta de si la tolerancia a la glucosa mejora tras el trasplante no está adecuadamente respondida. Sin embargo, lo que sí que aparece con mayor consistencia en los distintos estudios, es una mejoría de la sensibilidad a la insulina tras el trasplante hepático.

Existen muy pocos estudios que hayan estudiado lo que sucede tras el trasplante en pacientes cirróticos con diabetes ya conocida y en tratamiento antes del trasplante. Kim SH y colaboradores incluyeron a 9 pacientes cirróticos con diabetes en un estudio observacional antes y después del trasplante hepático. Observaron que, aunque en un inicio las necesidades de insulina se incrementaron, cuando se disminuyeron las dosis de corticoides, se produjo un descenso de los requerimientos de insulina en el 55,6% de los pacientes, y un 33,3% de los pacientes pasaron de insulina a antidiabéticos orales²¹⁷.

Tabasco-Minguillan J y colaboradores comprobaron que el número de pacientes que requerían insulina disminuyó del 10,6% a los 3 meses tras el trasplante, al 3,8% a los 12 meses tras el trasplante²¹⁸. No se informó de los requerimientos de insulina de aquellos pacientes que ya estaban en tratamiento con ella antes del trasplante.

Vlaeminck-Guillem V y colaboradores informaron de un caso de un paciente diabético en tratamiento con insulina, que dejó de requerirla tras el trasplante hepático²¹⁹.

Pallayova y colaboradores informaron también sobre un caso de un paciente cirrótico con requerimientos de insulina, que desaparecieron tras realizarse el trasplante hepático. El caso se presentó en un abstract presentado en un congreso en 2013²²⁰.

Por lo tanto, si bien sí se ha estudiado en general los cambios en la resistencia a la insulina tras el trasplante hepático, son necesarios más estudios que comprueben si los requerimientos de insulina en pacientes con diabetes con cirrosis hepática cambian tras el trasplante hepático, pues los que existen, o bien no han comprobado los requerimientos previos antes del trasplante, o bien incluyen un bajo número de pacientes, o sólo se trata de informes de casos puntuales.

7.2 Medicación inmunosupresora y diabetes

La medicación inmunosupresora es uno de los factores que puede influir en el metabolismo de la glucosa tras el trasplante hepático. En concreto, tres son los agentes inmunosupresores en los que más se ha estudiado su efecto diabetógeno: glucocorticoides, tacrólimus y ciclosporina.

7.2.1 Glucocorticoides

Los glucocorticoides producen un efecto diabetógeno potente mediante dos mecanismos.

Por un lado, actúan directamente sobre el metabolismo hidrocarbonado al movilizar los aminoácidos y promover la gluconeogénesis, y al favorecer la liberación hepática de glucosa al actuar sobre la expresión de los genes de la enzima gluconeogénica, fosfoenolpiruvato carboxinasa, y de la enzima liberadora de glucosa, glucosa 6-fosfatasa.

Por otro lado, los glucocorticoides son potentes antagonistas de la insulina. Los glucocorticoides inhiben la captación de glucosa en el músculo y en el tejido adiposo estimulada por la insulina, y bloquea el efecto supresor de la insulina sobre la producción hepática de glucosa. Además, los glucocorticoides también producen una toxicidad directa sobre la célula beta pancreática, dando lugar a una disminución de la secreción de insulina.

La mayoría de estas acciones están mediadas por el receptor glucocorticoide (GR), que es un receptor citoplasmático^{221,222}.

Los glucocorticoides tienen un mayor impacto sobre la hiperglucemia postprandial que sobre los niveles de glucosa en ayunas²²³.

Los efectos de los glucocorticoides pueden permanecer al retirarlos y son dosis dependiente²²⁴. Un estudio de base poblacional en más de 1000 pacientes mostró que el riesgo de hiperglucemia se incrementó sustancialmente con el incremento de la dosis diaria de glucocorticoides. La odds ratio para hiperglucemia fue de 1,77, 3,02, 5,82 y 10,34 para 1-39 mg/día, 40-79 mg/día, 80-119 mg/día y ≥ 120 mg/día de equivalente a hidrocortisona, respectivamente²²⁵.

Diversos autores han estudiado la contribución de los corticoides en el desarrollo de diabetes tras el trasplante. El primero en hacerlo fue Starlz en 1964 en pacientes con trasplante renal²²⁶. Estudios unicéntricos han demostrado que una reducción de la dosis de prednisolona oral a 5 mg diarios mejora significativamente la tolerancia a la glucosa durante el primer año tras el trasplante²²⁷, mientras que el incremento de 0,01 mg/kg/día de la dosis de prednisolona se asocia a un riesgo del 5% de desarrollar diabetes tras el trasplante²²⁸. Un estudio realizado en 57 pacientes con trasplante renal estable, mostró que la reducción de la dosis de prednisolona de 16 a 9 mg diarios dio como resultado un incremento del índice de sensibilidad a la insulina del 24%²²⁹. En otro estudio realizado en pacientes sometidos a trasplante renal, se demostró que regímenes de inmunosupresión con corticoides en comparación con regímenes sin corticoides en el momento del alta hospitalaria se asocian a un aumento de riesgo de desarrollar diabetes tras el trasplante del 42%²³⁰.

La mayoría de estos estudios se han realizado en pacientes con trasplante renal, pero el efecto de los corticoides ha sido similar cuando se ha estudiado en otros trasplantes distintos del renal²³¹.

7.2.2 Inhibidores de la calcineurina

Tanto el tacrólimus como la ciclosporina son agentes que pueden inducir diabetes. El mecanismo de acción por el cual producen este efecto es mediante la toxicidad directa de la célula β -pancreática. La vía de la calcineurina es una vía importante que regula el desarrollo pancreático. Los inhibidores de la calcineurina pueden inducir apoptosis de las células- β , disminuir la exocitosis de insulina y disminuir la transcripción del gen de la insulina²³²⁻²³⁴. La hiperglucemia que inducen estos fármacos es de predominio basal. El efecto desaparece habitualmente tras retirar el fármaco.

La cuestión de si uno de los inhibidores de la calcineurina tiene mayor efecto diabético que el otro es controvertida. Los resultados de los estudios que han comparado ambos fármacos han dado distintos resultados.

Woodward RS y colaboradores examinaron los datos del United States Renal Data System de 1994 a 1998²³⁵. La incidencia de diabetes en los 2 años tras el trasplante fue de 18% y 30%, en los pacientes que recibieron ciclosporina y tacrólimus, respectivamente (figura 14).

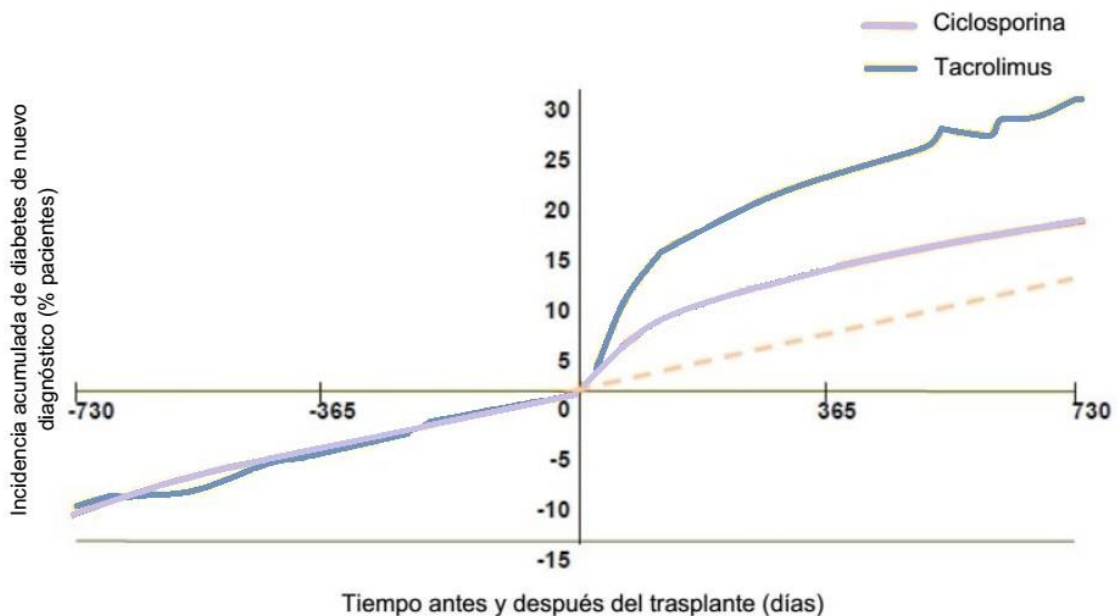


Figura 14. Incidencia de diabetes en pacientes con trasplante renal que recibieron ciclosporina y tacrólimus. Adaptada de Woodward RS. Am J Transplant.2003.

El estudio DIRECT fue el primer ensayo multicéntrico que estudió anomalías en la glucemia en pacientes trasplantados renales aleatorizados a recibir ciclosporina o tacrólimus. La incidencia de diabetes a los 6 meses del trasplante fue del 26% en los pacientes tratados con ciclosporina y del 33,6% en los pacientes tratados con tacrólimus ($p = 0,046$)²³⁶.

Otros estudios realizados en trasplante de órganos sólidos distintos al renal han mostrado resultados en la misma línea con mayor incidencia de diabetes en pacientes que recibieron tacrólimus^{237,238}. La explicación de la mayor incidencia de diabetes con el uso de tacrólimus podría ser una mayor presencia de la proteína transportadora de tacrólimus (proteína de unión de tacrólimus-12) en las células beta pancreáticas y, por lo tanto, un mayor efecto tóxico por parte del tacrólimus²³³.

Sin embargo, otros estudios no han evidenciado diferencias significativas al comparar ambos fármacos^{213,239,240}. Por lo tanto, con los resultados de los distintos estudios no se puede afirmar con rotundidad si existen diferencias en el efecto diabetógeno entre ambos fármacos, sobre todo en el caso de trasplante hepático, que es donde más estudios han fallado a la hora de encontrar diferencias entre ambos fármacos.

7.2.3 Inhibidores de mTOR

El sirolimus es un agente con efecto diabetógeno al producir resistencia a la insulina y al producir toxicidad de la célula beta pancreática. La administración prolongada de sirolimus produce una atenuación de la captación de glucosa y del metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético al evitar la activación de la vía Akt inducida por la insulina y al alterar la expresión y translocación de transportadores de la glucosa a la membrana plasmática²⁴¹. Asimismo, la administración de sirolimus produce reducción del tamaño, masa y proliferación de las células beta, con una correspondiente reducción de la secreción de insulina²⁴².

El efecto hiperglucémico es dosis dependiente y se potencia en asociación con inhibidores de calcineurina.

Teutenico A y colaboradores comprobaron que la conversión de inhibidores de calcineurina a sirolimus, y la retirada de tacrólimus en un régimen inmunosupresor consistente en tacrólimus y sirolimus en pacientes con trasplante renal, se asoció a una dis-

minución significativa de la sensibilidad a la insulina, a una disminución de la respuesta compensatoria de las células beta y a un incremento del 30% de intolerancia a la glucosa²⁴³.

En un estudio unicéntrico y retrospectivo en pacientes trasplantados renales, Sulanc y colaboradores describieron una mayor incidencia de diabetes tras trasplante renal en los pacientes en tratamiento combinado con tacrólimus y sirolimus, en comparación con pacientes en tratamiento únicamente con tacrólimus²⁴⁴.

En un análisis de una base de datos con más de 20000 pacientes con trasplante renal, se comprobó que la terapia combinada de tacrólimus y sirolimus tenía un hazard ratio de desarrollar diabetes tras el trasplante de 1,9 en comparación con la terapia de tacrólimus con antimetabolitos (micofenolato mofetilo o azatioprina), lo que sugirió que el sirolimus se asocia a un incremento del riesgo de diabetes independientemente del efecto de tacrólimus²⁴⁵.

7.2.4 Inhibidores de la síntesis de purina

Los antimetabolitos azatioprina y micofenolato mofetilo no tienen efecto diabetógeno. Incluso se ha sugerido que el uso concomitante de micofenolato mofetilo mitiga los efectos diabetógenos del tacrólimus²⁴⁶. Esto hace que el uso de antimetabolitos permita reducir la dosis de otros inmunosupresores con efecto diabetógeno.

7.3 Morbimortalidad de la diabetes en pacientes sometidos a trasplante hepático

La diabetes *mellitus* es un importante factor de riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad arterial periférica), y representa la principal causa de mortalidad en la población diabética^{247,248}.

Es lógico pensar que la diabetes también suponga un impacto negativo en los pacientes trasplantados. Si bien la diabetes parece asociarse a una menor supervivencia en los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos, los resultados en cuanto a la supervivencia del injerto son contradictorios en los distintos estudios que se han realizado.

En 1985 se publicó un análisis retrospectivo de 835 pacientes sometidos a trasplante renal, en el que se observó una mayor supervivencia a los 2 años en los pacientes sin diabetes (83%) en comparación con pacientes con diabetes (67%), siendo la diferencia estadísticamente significativa²⁴⁹. En otros estudios más recientes, la diabetes también se ha asociado a menor supervivencia en los pacientes trasplantados²⁵⁰⁻²⁵².

En cuanto a la supervivencia del injerto, los resultados son diversos. En un análisis retrospectivo en 939 pacientes sometidos a trasplante renal entre 1984 y 1999, se observó una mayor supervivencia estadísticamente significativa en los pacientes sin diabetes; en cambio, si bien se observó una mayor supervivencia del injerto en los pacientes no diabéticos, la diferencia no fue estadísticamente significativa²⁵³. En una revisión sistemática de la literatura publicada en 2002 por Montori VM y colaboradores, la diabetes se asoció a una menor supervivencia estadísticamente significativa tanto del paciente como del injerto²⁵⁴. En otro estudio publicado más recientemente, la diabetes en pacientes sometidos a trasplante renal se asoció a menor supervivencia del paciente, pero no hubo diferencias en la supervivencia del injerto²⁵⁵.

Por último, en un estudio retrospectivo en 1211 pacientes que se sometieron a trasplante renal entre 2001 y 2010, no se observaron diferencias ni en la tasa de mortalidad ni en la tasa de rechazo del injerto tras 1 año del trasplante al comparar a los pacientes diabéticos con los no diabéticos²⁵⁶. La falta de diferencia significativa en la supervivencia del paciente al comparar diabéticos y no diabéticos en este último estudio se pudo deber al menor período de estudio con respecto a los otros estudios.

Si se centra el tema en concreto en los pacientes sometidos a trasplante hepático, los resultados del impacto de la diabetes en la morbimortalidad también son diversos.

Algunos estudios muestran un impacto negativo de la diabetes en la morbimortalidad en los pacientes sometidos a trasplante hepático. John PR y colaboradores compararon la mortalidad y morbilidad tras trasplante hepático en 57 pacientes con diabetes preexistente con 114 pacientes sin diabetes. Las complicaciones cardíacas (61,4% vs 21,9%), la tasa de infecciones graves (54,5% vs 29,8%) y leves (29,8% vs 7,9%), y la tasa de rechazo agudo (50,9% vs 25,4%) fueron significativamente mayores en los pacientes con diabetes. La supervivencia a los 5 años fue menor en el grupo con diabetes (34,4%

vs 67,7%, $p = 0,002$)²⁵⁷. Yoo HY y colaboradores compararon la evolución tras el trasplante en 1629 pacientes con diabetes que requerían insulina, 1618 pacientes con diabetes sin necesidad de insulina y 17974 pacientes sin diabetes²⁵⁸. La supervivencia del paciente y del injerto a los 5 años fue significativamente menor en los pacientes con diabetes que requerían insulina con respecto a los otros grupos. La diabetes sin necesidad de insulina no se mostró como un predictor independiente de supervivencia. En un estudio publicado más recientemente, Samuelson AL y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de 530 pacientes sometidos a trasplante hepático desde 1995 a 2006. En una media de seguimiento de 4,5 años, la supervivencia fue del 81% en el grupo de diabéticos y del 94% en el grupo control ($p < 0,0001$)²⁵⁹.

En otros estudios, sin embargo, la morbimortalidad no difiere entre los pacientes con y sin diabetes. Bigam y colaboradores estudiaron la prevalencia de diabetes en pacientes trasplantados de hígado cuya causa original del fallo hepático era infección por VHC, infección por VHB o enfermedad hepática colestásica, y analizaron el impacto que la diabetes existente tras el trasplante producía en los recipientes del injerto. No observaron diferencias en la supervivencia del paciente ni del injerto al cabo de 1 año²⁶⁰. Zein y colaboradores estudiaron la prevalencia de diabetes en pacientes con cirrosis causada por VHC, alcohol o enfermedad colestásica, y analizaron el impacto que la diabetes existente antes del trasplante tenía en la evolución del injerto. No encontraron diferencias en el riesgo de rechazo, retrasplante o muerte al cabo de 1 año al comparar los pacientes que tenían diabetes antes de trasplante con los pacientes que no la tenían²⁶¹. Blanco JJ y colaboradores también estudiaron la prevalencia de diabetes en 115 pacientes sometidos a trasplante hepático y analizaron la repercusión de la diabetes en la evolución del injerto. Tampoco encontraron diferencias en la incidencia de complicaciones, necesidad de hospitalización y en la función del injerto al cabo de 1 año tras el trasplante²⁶². Siegel y colaboradores investigaron el impacto del IMC y de la diabetes en la evolución a 5 años de los pacientes con carcinoma hepatocelular sometidos a trasplante hepático. El IMC mayor de 30 kg/m² fue un predictor independiente de peor supervivencia, pero no así la diabetes²⁶³. Otros estudios menos recientes tampoco han encontrado diferencias en la evolución del paciente trasplantado al comparar pacientes con diabetes y sin diabetes^{264,265}.

Dado la diversidad de resultados en los distintos estudios, el impacto que la diabetes supone en la morbimortalidad de los pacientes sometidos a trasplante hepático todavía no está aclarado y son necesarios más estudios que intenten resolver la cuestión.

7.4 Tratamiento intensivo con insulina en pacientes sometidos a trasplante hepático

La hiperglucemia puede incrementar la morbilidad y la mortalidad en los pacientes hospitalizados mediante varios mecanismos: empeoramiento de la función inmunológica, incremento de la apoptosis celular, incremento de factores procoagulantes, incremento del estrés oxidativo y disfunción endotelial^{82,103}.

Varios estudios realizados tanto en especialidades médicas como quirúrgicas han evidenciado que la hiperglucemia se asocia a mayor morbimortalidad en los pacientes críticos^{93,94,98,266-270}. Sin embargo, como se ha comentado en el apartado 3, el impacto real que tiene el tratamiento intensificado de la hiperglucemia en el paciente crítico todavía no está aclarado.

En el apartado 3 se han mencionado varios estudios que han intentado evaluar el beneficio del tratamiento intensivo con insulina en pacientes de la unidad de cuidados intensivos, quirúrgicos y no quirúrgicos. En cambio, en el campo de trasplantes de órganos hay pocos estudios que evalúen el beneficio del tratamiento intensivo con insulina.

Como en otros estudios realizados en el ámbito hospitalario, la hiperglucemia durante la estancia hospitalaria también se ha asociado a mayor morbilidad tras el trasplante hepático. En el estudio de Hashimoto y colaboradores la diabetes *mellitus* fue un factor independiente de infección sistémica en el postoperatorio tras trasplante hepático²⁷¹. Ammori y colaboradores analizaron retrospectivamente la evolución de 184 pacientes sometidos a trasplante hepático según la glucemia que habían presentado durante la intervención²⁷². Los pacientes con glucemias intraoperatorias iguales o mayores a 150 mg/dL, en comparación con los que tuvieron glucemias menores a 150 mg/dL, tuvieron mayor tasa de infecciones a los 30 días del trasplante (48% y 30%, respectivamente, p

Introducción

= 0,02). En otro estudio realizado por Park C y colaboradores, en 680 pacientes sometidos a trasplante hepático, la hiperglucemia grave (que ellos definieron como mayor o igual a 200 mg/dL) se asoció a mayor tasa de infección del sitio quirúrgico (OR = 2,25; IC 95% [1,26, 4,03]; $p = 0,006$)²⁷³. Wallia A y colaboradores hicieron una revisión retrospectiva de los pacientes sometidos a trasplante hepático desde febrero de 2002 a julio de 2007. Los pacientes con niveles de glucemia tras la intervención por debajo de 200 mg/dL tuvieron menor tasa de rechazo del injerto (OR = 0,055; IC 95% [0,0154, 0,200]; $p < 0,001$)²⁷⁴.

Estos estudios simplemente constatan que la hiperglucemia durante la estancia hospitalaria se asocia a mayor morbilidad en los pacientes sometidos a trasplante hepático (mayor tasa de infecciones y de rechazo del injerto), pero no analizan si una intervención activa para conseguir un mejor control glucémico durante la estancia hospitalaria tiene un impacto beneficioso en la morbilidad del paciente sometido a trasplante hepático. Hay pocos estudios que analicen este tema, y los que hay son estudios retrospectivos. Hsaiky y colaboradores publicaron su experiencia en el control intensivo de la glucemia en 100 pacientes sometidos a trasplante hepático en dos abstracts, en 2007 y 2008, respectivamente^{275,276}. En estos estudios se comparó retrospectivamente un grupo de 50 pacientes con un régimen basado en escala móvil, cuyo objetivo glucémico era conseguir niveles de glucemia por debajo de 180 mg/dl, con un grupo de 50 pacientes con un régimen de tratamiento intensivo con objetivos glucémicos entre 80 y 110 mg/dl. Aunque el objetivo glucémico del grupo intensivo sólo se consiguió en el 24% de los pacientes, el estudio demostró una reducción estadísticamente significativa del 15% en infecciones, del 9% en la tasa de rechazos, así como menores necesidades de requerimientos de transfusiones. No hubo diferencias significativas en la mortalidad durante la estancia hospitalaria. Keegan y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en el que compararon a 77 pacientes sometidos a trasplante hepático en el 2007 en los que se realizó un control estricto de la glucemia, con 84 pacientes sometidos a trasplante hepático en el 2003 en los que se utilizó una terapia con insulina convencional (menos estricta) para el control de la glucemia²⁷⁷. No encontraron diferencias en la mortalidad ni en la incidencia de rechazo del injerto al comparar ambos grupos.

Es difícil sacar conclusiones ante tan escaso número de estudios en pacientes sometidos a trasplante hepático, que además tienen un número relativamente pequeño de pacientes y se analizan de manera retrospectiva. Lo ideal sería hacer ensayos prospectivos y aleatorizados, si bien existirían problemas éticos a la hora de plantearse un estudio en el que a un grupo de pacientes se les vaya a ofrecer un mejor tratamiento de la glucemia que a otros.

Otra de las posibles limitaciones de estos estudios es que analizan a pacientes con diabetes y sin diabetes en el mismo grupo y, si bien los pacientes sin diabetes pueden tener hiperglucemia de estrés durante la estancia hospitalaria, es de esperar que sean los pacientes con diabetes los que presenten hiperglucemias más graves y que sean ellos los que se vayan a beneficiar realmente de un tratamiento intensivo de la glucemia. Por lo tanto, habría que estudiar el impacto del tratamiento intensivo de la glucemia en los pacientes con diabetes, puesto que el control glucémico en los pacientes sin diabetes no es de esperar que vaya a diferir mucho si se emplea un tratamiento convencional o un tratamiento intensivo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Pese a la alta prevalencia global de diabetes, la enorme cantidad de estudios realizados sobre ella y la estrecha relación del hígado con el metabolismo hidrocarbonado, todavía quedan muchas dudas abiertas sobre la relación entre la diabetes, la cirrosis y el trasplante hepático.

La hipótesis global del trabajo fue que el control glucémico intensificado durante la estancia hospitalaria mejora los resultados del trasplante hepático.

Los estudios realizados sobre la relación entre la diabetes, la cirrosis y el trasplante hepático son escasos, por tanto, además de responder a la pregunta de la hipótesis global, el presente trabajo también se realizó con la intención de categorizar las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con cirrosis avanzada antes y tras el trasplante hepático; y poner de manifiesto las principales complicaciones en la evolución de los pacientes con diabetes sometidos a trasplante hepático.

Por ello, los objetivos del trabajo fueron los siguientes:

- 1) Categorizar las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con cirrosis avanzada y comprobar si estas mejoran tras el trasplante hepático.
- 2) Estudiar el impacto de la diabetes en la morbimortalidad del paciente sometido a trasplante hepático.
- 3) Comprobar si el control estricto de la hiperglucemia durante la estancia hospitalaria tras el trasplante hepático supone un impacto beneficioso en el riesgo de rechazo del injerto hepático.

Objetivos adicionales del trabajo fueron los siguientes:

- 1) Estudiar si el control intensivo de la glucemia se asocia a menor mortalidad.
- 2) Estudiar si el control intensivo de la glucemia se asocia a menor tasa de infección.
- 3) Estudiar factores de riesgo asociados a diabetes antes y después del trasplante.

Hipótesis y objetivos

Con respecto al primer objetivo, ya se ha observado que en los pacientes con cirrosis existe con frecuencia diabetes e intolerancia a la glucosa, y que la alteración primaria que ocurre es una resistencia periférica a la insulina con predominio de la hiperglucemia postprandial. En estos pacientes la sensibilidad a la insulina no suele alterarse, por lo que la producción de glucosa hepática permanece normal y se suprime respondiendo a la insulina de una manera similar a los pacientes sin cirrosis. Por lo tanto, la glucemia basal no es útil en el diagnóstico de diabetes en los pacientes con cirrosis. Tampoco se han mostrado útiles en el diagnóstico de la diabetes la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la fructosamina y el 1,5-anhydroglucitol. Así pues, en los pacientes con cirrosis el *gold standard* para el estudio de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado es el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG).

Por ello, para responder al primer objetivo se utilizó una muestra de pacientes con cirrosis avanzada en la que se utilizó el TTOG para el estudio del metabolismo hidrocarbonado antes y después del trasplante hepático. Adicionalmente, se estudiaron los factores de riesgo para tener diabetes antes y después del trasplante.

Con respecto al segundo objetivo, se sabe que la diabetes es un factor de riesgo cardiovascular y que se asocia a peor pronóstico en muchas enfermedades. Sin embargo, hay discrepancia en diversos estudios sobre el impacto de la diabetes en la morbimortalidad de los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido y, en concreto, de los pacientes sometidos a trasplante hepático. Algunos estudios han mostrado que en pacientes sometidos a trasplante hepático, la diabetes se asocia a mayor mortalidad, a mayor riesgo de rechazo del injerto y a mayor riesgo de infección. Otros estudios, en cambio, no han mostrado diferencias en la morbimortalidad entre pacientes con diabetes y sin diabetes. A veces, estos estudios tienen pocos pacientes, o se recogen durante períodos largos de tiempo, lo que puede exponer a los pacientes a cambios en técnicas quirúrgicas, tipos de tratamiento inmunosupresor u otras variables que podrían ser difíciles de controlar. Otras veces, estos estudios tienen períodos de seguimiento cortos.

Este trabajo está realizado en un hospital que es centro de referencia para trasplante hepático en España, país que es uno de los líderes mundiales en trasplante hepático.

Esto ha permitido recoger un número considerable de pacientes en un período corto de tiempo, para intentar responder de manera adecuada el impacto que tiene la diabetes en los pacientes trasplantados.

Para responder a la pregunta del tercer objetivo, este trabajo ha analizado el impacto de un protocolo de control intensivo de la glucemia en pacientes sometidos a trasplante hepático. Todavía permanece abierto el debate sobre el impacto del control intensivo de la glucemia durante la estancia hospitalaria. En el caso de los pacientes sometidos a trasplante hepático el impacto del control estricto de la glucemia todavía es menos conocido, dado que hay pocos estudios en este campo. En 2007 se implementó en nuestro hospital el “Protocolo para el control glucémico en pacientes hospitalizados”, evitando el uso de protocolos de escala móvil de insulina. La aplicación del protocolo comenzó en algunos departamentos médicos y se fue extendiendo progresivamente, de manera que en 2010 se utilizaba en todo el hospital, incluyendo departamentos quirúrgicos.

En este trabajo, se ha comparado los resultados del control de glucemia convencional que se realizaba antes de la instauración de este protocolo, con los resultados del actual protocolo de control intensivo de la glucemia en pacientes sometidos a trasplante hepático.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. ESTUDIO 1: ALTERACIONES EN EL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN PACIENTES CON CIRROSIS ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

1.1 Participantes

Se trata de un estudio unicéntrico de carácter prospectivo, en el que a los pacientes que se encontraban en lista de espera para trasplante hepático se les recomendó la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) para el estudio del metabolismo hidrocarbonado.

El estudio incluyó a pacientes que se sometieron a trasplante hepático entre marzo de 2010 y febrero de 2011.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que cumplieron algunos de los siguientes criterios de exclusión (figura 15):

- Pacientes que previamente se habían sometido al trasplante de otro órgano sólido: 5 pacientes.
- Pacientes que se sometieron simultáneamente al trasplante de otro órgano sólido: 3 pacientes.
- Pacientes sometidos a retrasplante hepático: 0 pacientes.
- Pacientes sometidos a trasplante debido a fallo hepático fulminante: 8 pacientes.
- Pacientes que no quisieron participar en el estudio y, por lo tanto, no firmaron el consentimiento informado: 11 pacientes.

En total, participaron en el estudio 86 pacientes.



Figura 15. Pacientes incluidos en el estudio 1.

Previamente a la aceptación como candidatos a trasplante hepático, a los pacientes se les realizó de forma rutinaria, una serie de pruebas y exámenes contemplados en el protocolo de trasplante hepático del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (ANEXO 1).

Además, para la realización de este estudio, se les realizó TTOG a todos los pacientes participantes, excepto a los que ya tenían diabetes conocida antes del trasplante, que fueron clasificados directamente como pacientes con diabetes.

Para considerar que tenían diabetes conocida antes del trasplante, los pacientes, antes de realizar el TTOG previo al trasplante hepático, tenían que estar ya en tratamiento con antidiabéticos orales o, en caso de no estarlo, cumplir alguno de los siguientes criterios de la American Diabetes Association (ADA):

- a) Glucemia plasmática basal igual o mayor a 126 mg/dL.
- b) Hemoglobina glicosilada (HbA1c) igual o mayor a 6,5%.
- c) Síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) y glucemia plasmática al azar mayor o igual a 200 mg/dL.

Los criterios a y b tienen que ser patológicos en 2 pruebas realizadas en momentos distintos.

En caso de que algún paciente, antes de someterse al TTOG previo al trasplante hepático del protocolo de este estudio, hubiese tenido otra prueba de TTOG realizada más de 3 meses antes, se le hubiese repetido de nuevo, a no ser que, además, hubiese cumplido criterios de diabetes por glucemia plasmática o HbA1c. En caso de que el TTOG hubiese estado hecho antes de 3 meses y en el test se hubieran solicitado todos los datos requeridos en nuestro protocolo, se hubiese utilizado dicho TTOG para el estudio. En el estudio no se dio ninguno de los dos supuestos.

El TTOG se repitió a los 6 meses y a los 12 meses tras el trasplante hepático. Los pacientes que, a los 6 y a los 12 meses tras el trasplante, tenían una glucemia basal mayor de 125 mg/dL o requerían tratamiento antidiabético, fueron clasificados directamente como pacientes con diabetes y no se sometieron al TTOG.

Pacientes y métodos

Los pacientes con diabetes conocida antes del trasplante que, por lo tanto, no se habían sometido al TTOG pretrasplante, pero que a los 6 o a los 12 meses no requerían tratamiento antidiabético y tenían una glucemia basal menor de 126 mg/dL, fueron sometidos igualmente a TTOG en dichos períodos.

Los pacientes con diabetes conocida antes del trasplante no se sometieron a TTOG y, de acuerdo con el protocolo utilizado en el hospital, recibieron tratamiento inmunosupresor sin corticoides.

La pauta de inducción del tratamiento inmunosupresor, y la profilaxis antiviral y antifúngica que recibieron los pacientes sometidos a trasplante hepático, están contemplados en el protocolo de tratamiento del paciente trasplantado hepático del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (ANEXO 2).

El comité ético del hospital aprobó el estudio y todos los pacientes entendieron y firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

No hubo conflictos de interés en el estudio.

1.2 Procedimientos

Durante las 72 horas previas a la realización del TTOG, a todos los pacientes se les recomendó una dieta normocalórica con una ingesta de carbohidratos mayor de 150 g/día. A los pacientes también se les recomendó que hicieran una actividad física normal.

La noche de antes a realizar el TTOG los pacientes mantuvieron un período de ayuno de al menos 12 horas.

Para la realización del TTOG se extrajeron muestras de sangre venosa antes y a los 30, 60, 90 y 120 minutos tras una ingesta oral de 75 g de glucosa. En estas muestras se determinaron la glucosa e insulina plasmáticas.

La glucosa plasmática se midió usando métodos enzimáticos.

La insulina se midió mediante inmunoensayo.

Se calculó el área bajo la curva de la glucemia mediante método trapezoidal.

Se estimó la resistencia a la insulina utilizando las siguientes fórmulas: el índice HOMA para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y el índice de sensibilidad a la insulina compuesto (ISIC).

Se estimó la secreción de insulina mediante las siguientes fórmulas: el índice HOMA para función beta (HOMASecr), la primera fase de liberación de insulina (PFI) y la segunda fase de liberación de insulina (SFI).

Las fórmulas que se utilizaron son las siguientes:

$$HOMA - IR = \frac{Insulina\ basal\ (\mu mol/l) * Glucemia\ basal(mmol/l)}{135}$$

$$ISIC = \frac{10000}{\sqrt{Glucemia\ basal\ (mg/dl) * Insulina\ basal\ (\mu UI/ml) * Glucemia\ media * Insulina\ media\ durante\ TTOG}}$$

$$HOMASecr = \frac{Insulina\ basal\ (pmol/l) * 3.33}{Glucemia\ basal\ (mmol/l) - 3.5}$$

$$PFI = [1283 + 1.829 * Insulina\ minuto\ 30\ (pmol/l)] - [138.7 * Glucemia\ minuto\ 30(mmol/l) + 3.772 * Insulina\ basal]$$

$$SFI = [287 + 0,4164 * Insulina\ minuto\ 30\ (pmol/l)] - [26,07 * Glucemia\ minuto\ 30(mmol/l) + 0,9226 * Insulina\ basal]$$

Se diagnosticó diabetes a los 6 y a los 12 meses si los pacientes requerían tratamiento hipoglucemiante o si cumplían los siguientes criterios de la ADA:

- a) Glucemia plasmática basal igual o mayor a 126 mg/dL.
- b) Glucemia igual o mayor a 200 mg/dL 2 horas tras el TTOG.

Se definió Glucemia Basal Alterada (GBA) como valores de glucemia plasmática basal entre 100 y 125 mg/dL.

Se definió Intolerancia Hidrocarbonada (IHC) como valores de glucemia entre 140 y 199 mg/dL 2 horas tras el TTOG.

Los pacientes con GBA e IHC se clasificaron como Prediabetes.

La prevalencia de diabetes se comparó antes, a los 6 meses y a los 12 meses tras el trasplante. En los pacientes que se realizaron el TTOG también se compararon los cambios en el área bajo la curva de la glucemia, y los cambios en la resistencia y la secreción de insulina.

Como factores de riesgo de diabetes antes del trasplante hepático, se tuvieron en cuenta los siguientes: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), modelo de enfermedad hepática terminal o MELD (por sus siglas en inglés, Model for End Stage Liver Disease), hipertensión arterial (HTA), dislipemia e infección por virus Hepatitis C (VHC).

Como factores de riesgo para presentar diabetes a los 12 meses del trasplante hepático, se estudiaron los siguientes: edad, sexo, IMC, HTA, dislipemia, VHC, y tratamiento con prednisona, tacrólimus y ciclosporina.

El IMC se calculó mediante la fórmula:

$$IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla}^2(\text{m}^2)}$$

La valoración del peso se realizó en una balanza mecánica y equilibrada, con capacidad de hasta 200 kg y resolución de 100 g. La medición del peso se realizó con el paciente en ropa interior o bata muy liviana y sin zapatos. Se colocaba al paciente en el centro de la plataforma con brazos extendidos a lo largo del cuerpo en posición firme y mirando al frente. La medición se realizó por personal de enfermería especialmente adiestrado y realizando una recalibración de la balanza cada 3 meses. La lectura del peso se realizaba en tres ocasiones, obteniéndose la media entre ellas.

La medición de la talla se realizó en un tallímetro común por parte del mismo personal. Se realizó colocando al paciente en el centro con los hombros bien alineados, los brazos rectos descansando en los laterales y con omóplatos, nalgas y cabeza en contacto con el tallímetro. Posteriormente, tras la correcta posición del paciente, se bajaba el topo superior del tallímetro hasta entrar en contacto con la cabeza del paciente y se realizaba la lectura en centímetros.

El índice de MELD se calculó con los valores de bilirrubina total en mg/L, creatinina plasmática en mg/dL e INR. El cálculo se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Índice MELD} = 10 \times \left[0,957 \times \ln \left(\text{creatinina en } \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) + 0,38 \times \ln \left(\text{bilirrubina en } \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) + 1,120 \times \ln(\text{INR}) + 0,643 \right]$$

El valor es de 6 a 40. Un valor más bajo corresponde a un mejor pronóstico de supervivencia en un paciente con enfermedad hepática.

Pacientes y métodos

Para la medición de la tensión arterial se utilizó un tensiómetro digital automático OMRON (Digital Automatic Blood Pressure Monitor) y brazaletes de dimensiones adecuadas para el perímetro braquial del paciente. La medición se realizaba tras 15 minutos en reposo, con el paciente sentado, el brazo izquierdo del paciente sobre la mesa con la palma hacia arriba, colocando el brazaletes por encima del codo alineando la marca del mismo sobre la localización de la arteria braquial.

1.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software R (versión 3.0.2) y la biblioteca R lme4 (versión 1.0-5).

Los datos correspondientes a variables continuas se resumieron por su media y desviación estándar, esta última entre paréntesis a continuación del valor de la media.

Los datos correspondientes a variables categóricas se resumieron por sus frecuencias relativa y absoluta.

Se utilizó un modelo de efectos mixtos lineales para evaluar la relación entre las curvas de glucosa y los meses posttrasplante, añadiendo a los pacientes como un factor aleatorio.

Las curvas de glucosa se resumieron con su área bajo la curva.

También se evaluó un modelo más sencillo en el que la proporción de pacientes con diabetes se modeló en términos de tiempo posttrasplante (meses) usando la regresión logística.

Además, se estudió la evolución del HOMA-IR, ISIC, HOMASecr, PFI y SFI usando modelos lineales mixtos.

Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

2. ESTUDIO 2: EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIABETES 10 AÑOS DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

2.1 Participantes

Se trata de un estudio unicéntrico de carácter retrospectivo, en el que se estudió la evolución durante 10 años de pacientes sometidos a trasplante hepático, con y sin diabetes.

El estudio incluyó pacientes que se sometieron a trasplante hepático en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia durante los años 2005 y 2006.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que cumplieron algunos de los siguientes criterios de exclusión (figura 16):

- Pacientes que previamente se habían sometido al trasplante de otro órgano sólido: 5 pacientes.
- Pacientes que se sometieron simultáneamente al trasplante de otro órgano sólido: 5 pacientes.
- Pacientes sometidos a retrasplante hepático: 2 pacientes.
- Pacientes menores de 18 años: 1 paciente.

En total, participaron en el estudio 183 pacientes .

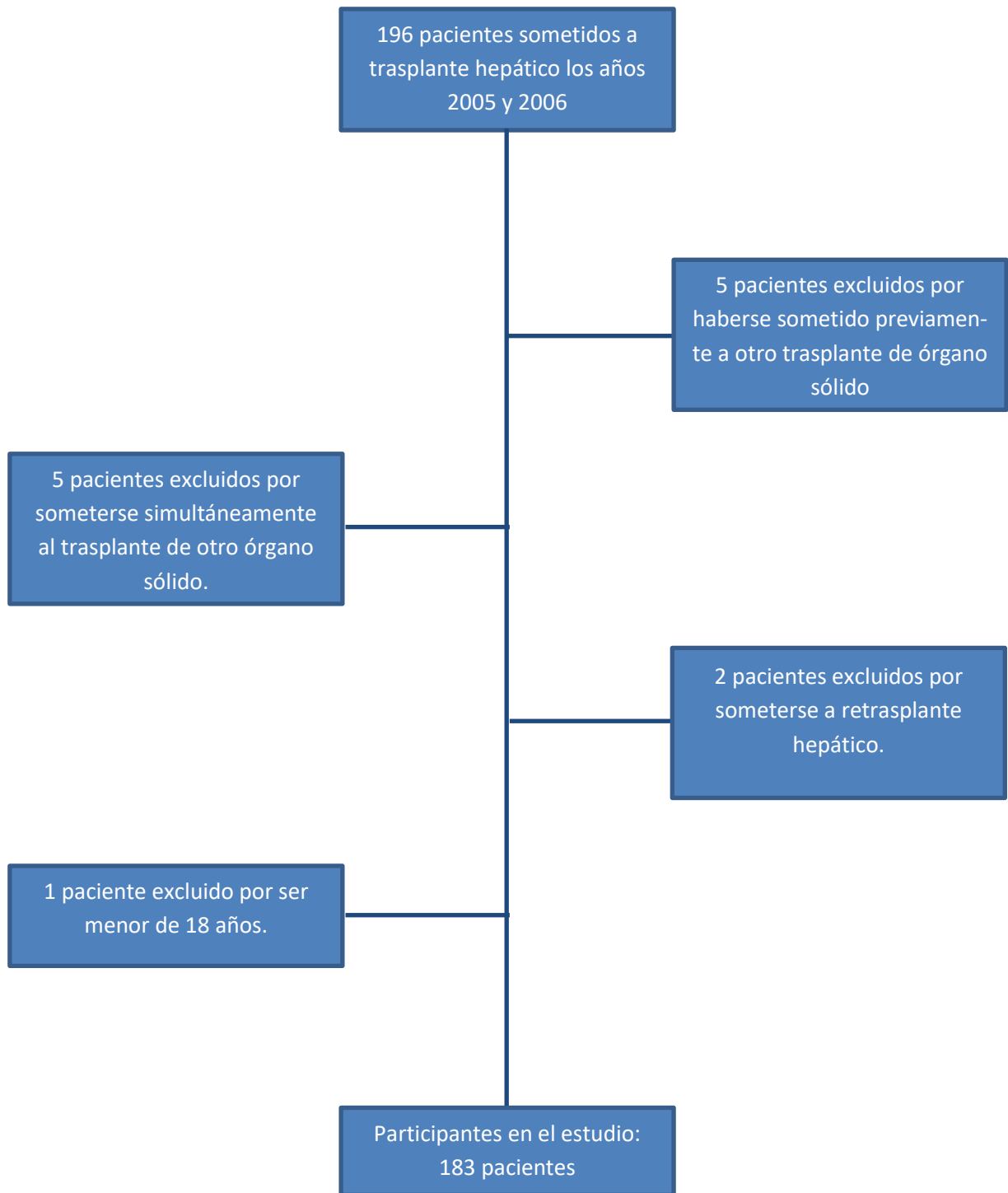


Figura 16. Pacientes incluidos en el estudio 2.

Pacientes y métodos

Los pacientes se incluyeron en el grupo de diabetes si, antes del trasplante, cumplían algunos de los siguientes criterios de la ADA:

- a) Glucemia plasmática en ayunas igual o mayor a 126 mg/dL.
- b) HbA1c igual o mayor a 6,5%.
- c) Glucosa plasmática al azar igual o mayor a 200 mg/dL, si el paciente tenía síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y pérdida de peso).

Para el diagnóstico de diabetes mediante los criterios a o b, era necesario confirmar el resultado repitiendo el test. Si ambos eran patológicos, no era necesario repetir el test para confirmar el diagnóstico.

Para realizar la analítica en ayunas, a los pacientes se les pedía que no ingiriesen ningún alimento calórico durante las 8 horas previas a la analítica.

Los criterios mediante los cuales se diagnosticaron a los pacientes con diabetes se distribuyeron de la siguiente manera:

- Treinta y nueve pacientes se diagnosticaron mediante la glucosa plasmática en ayunas.
- Veintidós pacientes se diagnosticaron al cumplir criterios tanto de la glucosa plasmática en ayunas, como de la HbA1c.
- Dos pacientes se diagnosticaron al cumplir criterios por la glucosa plasmática al azar.

El tratamiento de elección para la diabetes en los pacientes en lista de espera para el trasplante hepático fue la insulina. La insulina también fue el tratamiento de elección para el tratamiento de la hiperglucemia durante el ingreso hospitalario, para el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a corticoides y durante el primer año tras el trasplante hepático o tras un episodio de rechazo del injerto. En los pacientes con al menos un año de estabilidad del injerto tras el trasplante hepático, para el tratamiento

de la diabetes se utilizó insulina o antidiabéticos orales, de acuerdo a la práctica clínica habitual del médico responsable del paciente.

La pauta de inducción del tratamiento inmunosupresor, y la profilaxis antiviral y antifúngica que recibieron los pacientes sometidos a trasplante hepático, están contemplados en el protocolo de tratamiento del paciente trasplantado hepático del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

El Comité Ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe aprobó el estudio.

2.2 Procedimientos

Se recogieron los siguientes datos basales de los pacientes: edad, sexo, IMC, historia de abuso de alcohol, historia de tabaquismo, VHC, presencia de carcinoma hepatocelular, grado de cirrosis de acuerdo a la clasificación CHILD, sexo y edad del donante, tiempo de isquemia del órgano trasplantado y el tratamiento inmunosupresor.

Se recogieron datos de mortalidad y morbilidad hasta 2016: mortalidad y tiempo de supervivencia, rechazo del injerto y tiempo de supervivencia del injerto, infarto de miocardio, ictus e isquemia arterial periférica.

No hubo cambios significativos en los criterios de evaluación pretrasplante, en la preservación del órgano y en las técnicas quirúrgicas usadas durante el período de estudio. No hubo cambios significativos en el tratamiento inmunosupresor usado durante el período de estudio.

La HbA1c se realizó en un laboratorio que usó un método certificado por la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado de acuerdo con el Diabetes Control and Complication Trial (DCCT). La HbA1c se determinó mediante análisis de cromatografía líquida de alta presión en el analizador Hitachi L-9100 (Hitachi, Tokio, Japón). Mediante este método los valores considerados dentro de la normalidad son aquellos que se encuentran por debajo de 5,5%.

El IMC se calculó mediante la fórmula:

$$IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla}^2(\text{m}^2)}$$

El índice de CHILD se calculó mediante 5 variables, de las que 3 reflejan la función hepática (albúmina, bilirrubina e índice de Quick o INR) y se refieren a complicaciones de la enfermedad (ascitis y encefalopatía). Cada variable se puntúa de 1 a 3 puntos según el grado de afectación, por lo que la puntuación mínima es de 5 puntos y la máxima de 15 puntos (ver tabla 5). Se establecen tres grupos: Child-Pugh A si la puntuación es 5 o

6, Child-Pugh B cuando la puntuación es de 7 a 9 puntos, y Child-Pugh C cuando la puntuación es de 10 a 15 puntos.

Para el diagnóstico de rechazo del injerto se requirió confirmación por biopsia.

2.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software R (versión 3.3.1) y la biblioteca R lme4 (versión 1.0-5).

Los datos correspondientes a variables continuas se resumieron por su media y desviación estándar (entre paréntesis a continuación del valor de la media), y por su mediana y los cuartiles primero y tercero (entre paréntesis a continuación del valor de la mediana).

Los datos correspondientes a variables categóricas se resumieron por sus frecuencias relativa y absoluta.

La asociación entre los diferentes efectos adversos y la diabetes se estableció utilizando un modelo de regresión logística que incluyó edad, sexo, CHILD, edad del donante, infección por VHC y el tiempo de isquemia como covariables.

La asociación entre el número de hospitalizaciones y diabetes se estableció usando una regresión binomial negativa, incluyendo las mismas covariables.

Para establecer la asociación entre diabetes y tiempo de supervivencia se aplicó un modelo de regresión de Cox.

Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

3. ESTUDIO 3: IMPACTO EN LA MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON DIABETES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

3.1 Participantes

Se trata de un estudio unicéntrico en el que se comparó la evolución de variables de morbimortalidad de una cohorte de pacientes sometidos a trasplante hepático, en los que durante la estancia hospitalaria se aplicó un protocolo de control intensivo de la glucemia (grupo de control intensivo), con un grupo histórico de pacientes, en los que el tratamiento de la hiperglucemia durante la estancia hospitalaria estaba basado en la escala móvil de insulina (grupo de control convencional).

El grupo de control intensivo incluyó pacientes sometidos a trasplante hepático durante el período comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2011.

El grupo de tratamiento convencional incluyó pacientes sometidos a trasplante hepático durante el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2006.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que cumplieron algunos de los siguientes criterios de exclusión (figuras 17 y 18):

- Pacientes que previamente se habían sometido al trasplante de otro órgano sólido: 10 pacientes en el grupo de tratamiento intensivo y 5 pacientes en el grupo de tratamiento convencional.
- Pacientes sometidos simultáneamente al trasplante de otro órgano sólido: 9 pacientes en el grupo de tratamiento intensivo y 5 pacientes en el grupo de tratamiento convencional.
- Pacientes sometidos a retrasplante hepático: 1 paciente en el grupo de tratamiento intensivo y 2 pacientes en el grupo de tratamiento convencional.
- Pacientes menores de 18 años: 1 paciente en el grupo de tratamiento intensivo y 1 paciente en el grupo de tratamiento convencional.

En total, participaron en el estudio 176 pacientes en el grupo de tratamiento intensivo y 183 pacientes en el grupo de tratamiento convencional.

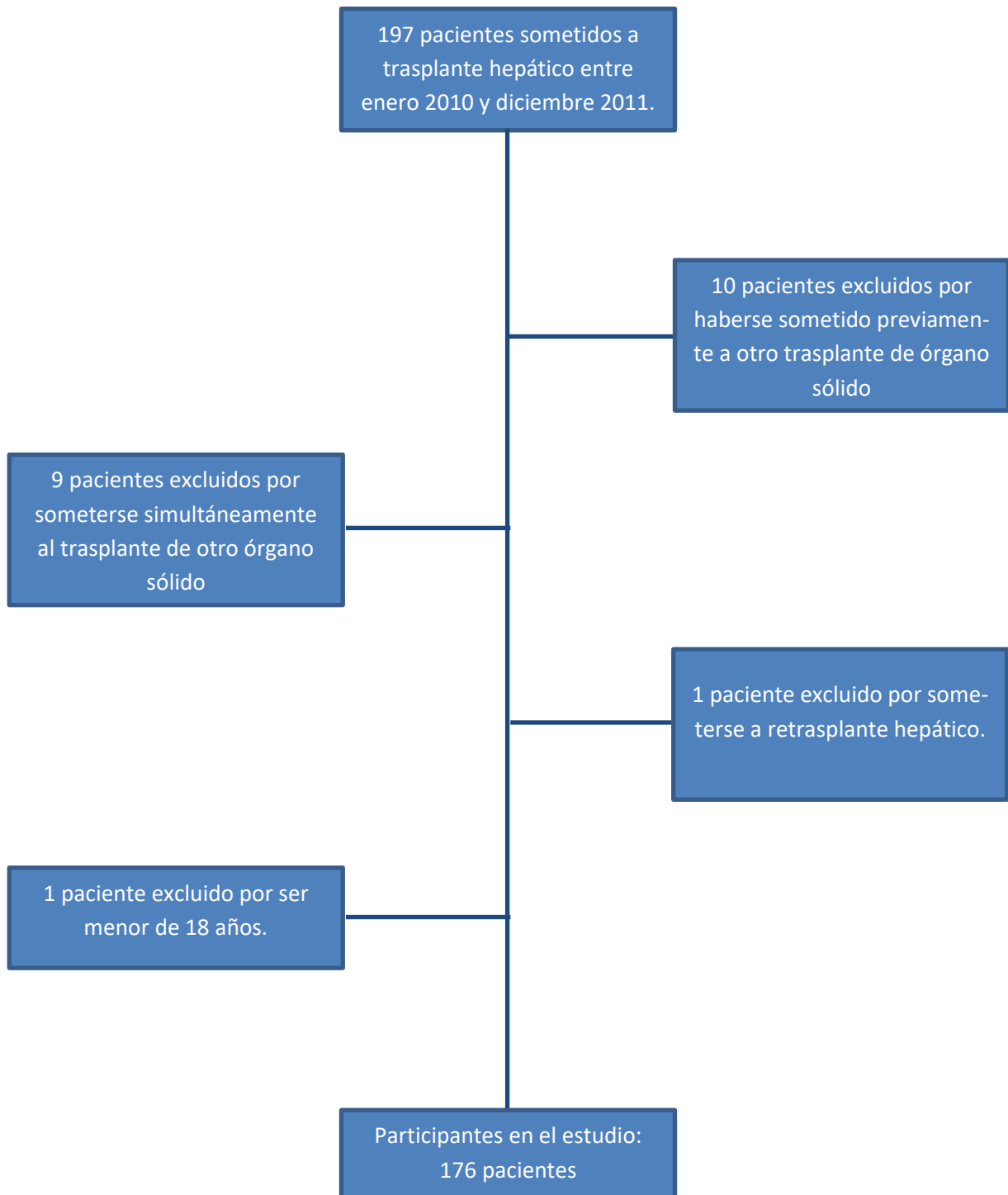


Figura 17. Pacientes incluidos en el estudio 3 en el grupo de tratamiento intensivo.

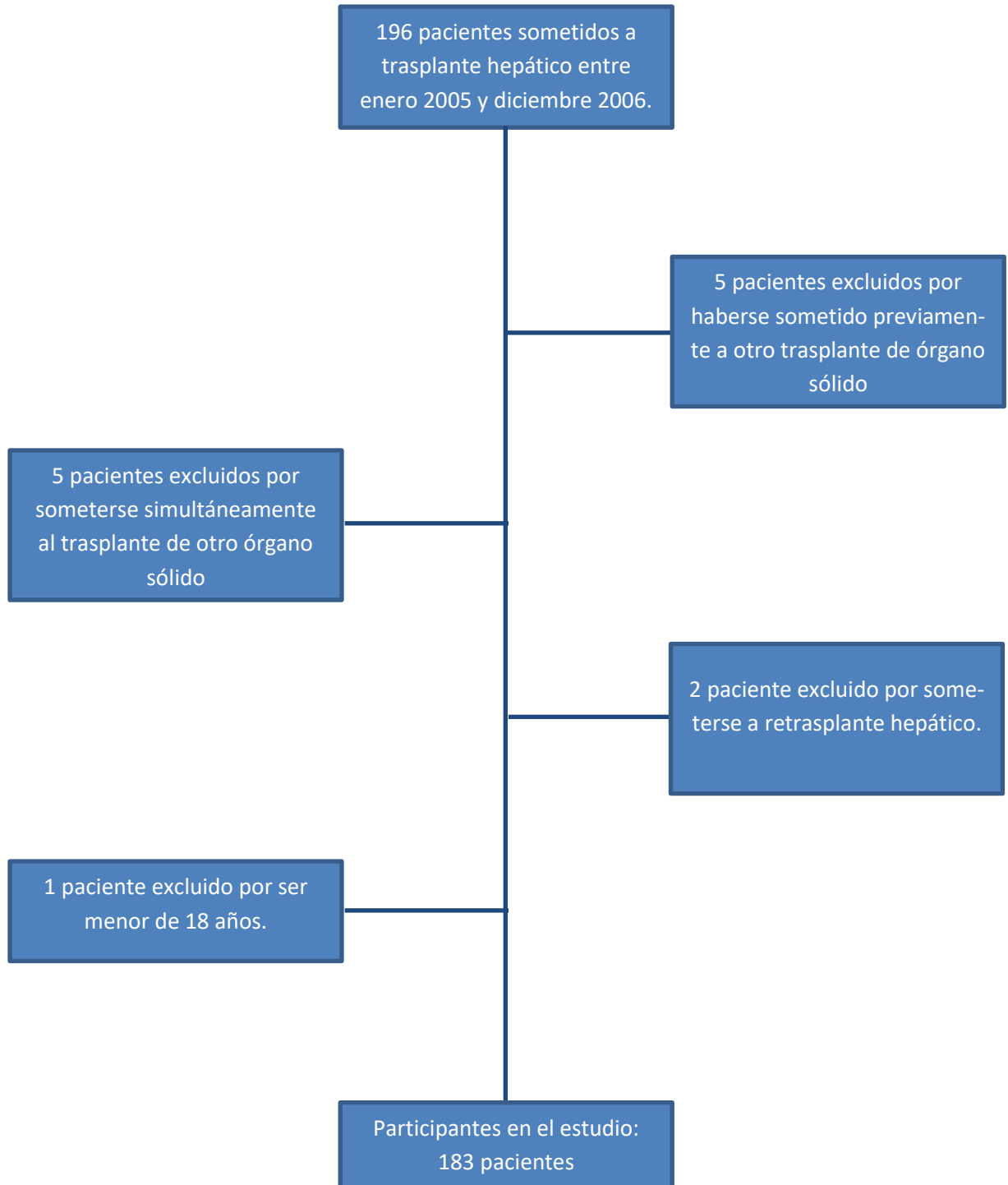


Figura 18. Pacientes incluidos en el estudio 3 en el grupo de tratamiento convencional.

Pacientes y métodos

Para dar mayor validez a los resultados al comparar ambos períodos, los pacientes con diabetes y los pacientes sin diabetes de ambos períodos se compararon independientemente. Por un lado, se compararon los pacientes con diabetes del grupo de tratamiento intensivo (período de enero de 2010 a diciembre de 2011) con los pacientes con diabetes del grupo de tratamiento convencional (período de enero de 2005 a diciembre de 2006). Por otro lado, se compararon los pacientes sin diabetes del grupo de tratamiento intensivo con los pacientes sin diabetes del grupo de tratamiento convencional.

Habitualmente, el tratamiento intensivo de insulina se aplica principalmente en los pacientes con diabetes. En los pacientes sin diabetes puede requerirse insulina por hiperglucemia de estrés o por la medicación utilizada tras el trasplante, pero los requerimientos de insulina se espera que sean menores que en los pacientes sin diabetes y que no existan diferencias significativas en el control glucémico si se aplica un control convencional o un control intensivo, como sí se espera que ocurra en los pacientes con diabetes. Por lo tanto, cuando se comparen ambos períodos cabe esperar que únicamente exista un impacto en la mortalidad y en la morbilidad en el grupo de pacientes con diabetes. Si, en cambio, se observase un impacto en la morbimortalidad tanto en los pacientes con diabetes como en los pacientes sin diabetes, las diferencias en las variables de mortalidad y morbilidad al comparar ambos períodos no se podrían atribuir al control intensivo de la glucemia y habría que atribuir las diferencias a otros factores no controlados en el estudio.

Previamente a la aceptación como candidatos a trasplante hepático, a los pacientes se les realizó de forma rutinaria, una serie de pruebas y exámenes contemplados en el protocolo de trasplante hepático del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (ANEXO 1).

La pauta de inducción del tratamiento inmunosupresor, y la profilaxis antiviral y antifúngica que recibieron los pacientes sometidos a trasplante hepático, están contemplados en el protocolo de tratamiento del paciente trasplantado hepático del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (ANEXO 2).

El tratamiento de elección para la diabetes en los pacientes en lista de espera para el trasplante hepático fue la insulina. La insulina también fue el tratamiento de elección para el tratamiento de la hiperglucemia durante el ingreso hospitalario, para el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a corticoides y durante el primer año tras el trasplante hepático o tras un episodio de rechazo del injerto. En los pacientes con al menos un año de estabilidad del injerto tras el trasplante hepático, para el tratamiento de la diabetes se utilizó insulina o antidiabéticos orales, de acuerdo a la práctica clínica habitual del médico responsable del paciente.

Tras el alta del hospital, los pacientes recibieron un seguimiento rutinario en consultas externas del hospital.

La razón por la cual se eligió el período a partir de 2010 para comparar el protocolo de tratamiento intensivo de la glucemia es porque, aunque el “Protocolo de control glucémico en pacientes hospitalizados” en el Hospital La Fe se implementó en 2007, se empezó a aplicar inicialmente en salas médicas, y no fue hasta 2010 que no se estaba utilizando de manera rutinaria en todo el hospital, incluidas las salas quirúrgicas.

El Comité Ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe aprobó el estudio.

3.2 Control glucémico y pautas de insulina

En la cohorte de estudio (pacientes de 2010 y 2011) el control glucémico se realizó mediante un protocolo de control intensivo de la glucemia, con objetivos de control glucémico más estrictos y con pautas de insulina distintas a los del grupo de control (pacientes de 2005 y 2006).

Los objetivos de control glucémico fueron los siguientes (tabla 8):

- 1) Grupo de tratamiento intensivo:
 - a. Estancia en reanimación: los objetivos glucémicos durante la estancia en reanimación fueron tener glucemias por debajo de 140 mg/dL.
 - b. Estancia en sala de hospitalización: los objetivos glucémicos fueron glucemias en ayunas por debajo de 126 mg/dL, y el resto de glucemias preprandiales por debajo de 180 mg/dL.

- 2) Grupo de tratamiento convencional:
 - a. Estancia en reanimación: los objetivos glucémicos durante la estancia en reanimación fueron tener glucemias por debajo de 180 mg/dL.
 - b. Estancia en sala de hospitalización: los objetivos glucémicos fueron glucemias en ayunas por debajo de 140 mg/dL, y el resto de glucemias preprandiales por debajo de 200 mg/dL.

Tabla 8. Objetivos de control glucémico

	REANIMACIÓN	SALA DE HOSPITALIZACIÓN
GRUPO DE CONTROL INTENSIVO	< 140 mg/dL	Ayunas < 126 mg/dL Resto de glucemias preprandiales < 180 mg/dL
GRUPO DE CONTROL CONVENCIONAL	< 180 mg/dL	Ayunas < 140 mg/dL Resto de glucemias preprandiales < 200 mg/dL

Las pautas de tratamiento fueron las siguientes:

1. Grupo de tratamiento intensivo:

- a. Estancia en reanimación: durante la estancia en reanimación se realizaron controles glucémicos cada 6 horas y se utilizó insulina cristalina humana de acción rápida de administración subcutánea cada 6 horas, siempre y cuando la tensión arterial y la perfusión del tejido periférico fueran adecuadas. La dosis de insulina administrada se calculaba según una pauta móvil de insulina (tabla 9).

En los casos en los que no se consiguieron los objetivos glucémicos, se cambió el tratamiento a perfusión continua intravenosa de insulina, que se preparó diluyendo 50 unidades de insulina cristalina humana de acción rápida en 50 mL de suero fisiológico 0,9%, con un ritmo de perfusión ajustado a la glucemia capilar del paciente según el protocolo de pauta de perfusión intravenosa de insulina de la Unidad de Diabetes del hospital (tabla 10).

Cuando se pasaba a tratamiento de perfusión intravenosa de insulina, los controles glucémicos se realizaban mediante glucemia capilar cada hora hasta que la glucemia se mantenía en los objetivos fijados durante 4 horas. Luego se pasaba a controles glucémicos cada 2 horas durante 4 horas más. Finalmente, si la glucemia se mantenía en los objetivos, se pasaba a controles cada 4 horas. Se volvía a pasar a controles glucémicos horarios en caso de darse alguna de las siguientes situaciones: pérdida de objetivos glucémicos, cambio en el ritmo de infusión de insulina, cambio significativo en la situación clínica, inicio o cese de tratamiento con glucocorticoides, inicio o cese de diálisis, cambio en la pauta de nutrición artificial.

El protocolo de perfusión intravenosa de insulina habitualmente comienza por la pauta 2. Si el control glucémico no se consigue y la glucemia desciende menos de 60 mg/dL en 60 minutos, se aplica la siguiente pauta de insulina. Si la glucemia es menor de 70 mg/dL en dos ocasiones, se pasa a la pauta previa de insulina del protocolo.

En caso de hipoglucemia durante la administración de perfusión de insulina intravenosa, el protocolo fue el siguiente:

- Se para la infusión de insulina.
- Se administra glucosmon 33%.
 - Si glucemia 40-60 mg/dL: 10 g.
 - Si glucemia < 40 mg/dL: 20 g.
- Se repite glucemia capilar cada 15-30 minutos y se administra glucosmon intravenoso según pauta anterior, si procede.
- Se reinicia perfusión de insulina intravenosa cuando la glucemia capilar es mayor de 80 en dos ocasiones. Se comienza de acuerdo a la pauta 1.

Tabla 9. Pauta de escala móvil de insulina en el grupo de tratamiento intensivo.

GLUCEMIA CAPILAR	DOSIS DE INSULINA
> 150 mg/dL	4 unidades
> 200 mg/dL	6 unidades
> 250 mg/dL	8 unidades
> 300 mg/dL	10 unidades
> 350 mg/dL	12 unidades

Tabla 10. Protocolo de perfusión de insulina intravenosa.

PAUTA 1		PAUTA 2		PAUTA 3		PAUTA 4	
Glucemia	U/h	Glucemia	U/h	Glucemia	U/h	Glucemia	U/h
< 60 mg/dL = Hipoglucemia (Parar infusión y comenzar tratamiento específico)							
< 70	Parar	< 70	Parar	< 70	Parar	< 70	Parar
70-109	0,2	70-109	0,5	70-109	1	70-109	1,5
110-119	0,5	110-119	1	110-119	2	110-119	3
120-149	1	120-149	1,5	120-149	3	120-149	5
150-179	1,5	150-179	2	150-179	4	150-179	7
180-209	2	180-209	3	180-209	5	180-209	9
210-239	2	210-239	4	210-239	6	210-239	12
240-269	3	240-269	5	240-269	8	240-269	16
270-299	3	270-299	6	270-299	10	270-299	20
300-329	4	300-329	7	300-329	12	300-329	24
330-359	4	330-359	8	330-359	14	330-359	28
> 360	6	> 360	12	> 360	16	> 360	32

- b. Estancia en sala de hospitalización: durante la estancia en sala de hospitalización se realizaron controles glucémicos antes del desayuno, comida y cena, y por la noche. Las necesidades de insulina se calcularon entre 0,3 y 0,5 unidades/kg de peso. El 50% se administró mediante insulina glargina (análogo de insulina de acción lenta) de administración subcutánea cada 24 horas, para controlar la glucemia en ayunas.

El ajuste de la insulina glargina se hizo en función de la glucemia en ayunas durante dos días consecutivos:

- Glucemia mayor de 126 mg/dL: se aumentaron 2 unidades.
- Glucemia mayor de 180 mg/dL: se aumentaron 4 unidades.
- Glucemia mayor de 220 mg/dL: se aumentaron 6 unidades.

En caso de glucemia menor de 80 mg/dL, la insulina glargina se disminuyó 2 unidades.

El otro 50% de los requerimientos de insulina se administraron mediante insulina lispro o aspart (análogos de insulina de acción rápida) antes de cada comida principal para controlar la glucemia postprandial (1/3 antes del desayuno, 1/3 antes de la comida, 1/3 antes de la cena).

A la dosis fija calculada antes de cada comida, se le añadió una dosis correctora del mismo tipo de insulina, en función del grado de sensibilidad a la insulina del paciente (tabla 11).

Además, si el control glucémico en ayunas era el adecuado (y por lo tanto, no era necesario modificar la dosis de insulina glargina), pero no se conseguían los objetivos glucémicos antes de la comida, cena o por la noche, al día siguiente se añadían 2 unidades de insulina a la dosis fija de insulina de acción rápida en la comida previa al control glucémico en el que no se había conseguido el objetivo glucémico (ejemplo: si la glucemia de la comida estaba por encima de los objetivos, al día siguiente se añadían 2 unidades a la dosis fija calculada de insulina del desayuno). Si el paciente se mantenía en los objetivos glucémicos del protocolo únicamente con la insulina de acción lenta, no se administraba la insulina de acción rápida.

Tabla 11. Dosis correctora de insulina prandial.

GLUCOSE PRE-PRANDIAL (mg/dL)	DOSIS CORRECTORA DE INSULINA		
	Requerimientos bajos de insulina (≤ 40 U/día)	Requerimientos medios de insulina (40-80 U/día)	Requerimientos altos de insulina (≥ 80 U/día)
<80	-1 IU	-1 IU	-2 IU
80-129	0	0	0
130-149	0	1 IU	1 IU
150-199	1 IU	1 IU	2 IU
200-249	2 IU	3 IU	4 IU
250-299	3 IU	5 IU	7 IU
300-349	4 IU	7 IU	10 IU
>349	5 IU	8 IU	12 U

2. Grupo de tratamiento convencional:

- a. Estancia en reanimación: durante la estancia en reanimación se realizaron controles glucémicos cada 6 horas y se utilizó insulina cristalina humana de acción rápida de administración subcutánea cada 6 horas, según una pauta de escala móvil de insulina (tabla 12).

En este caso, a diferencia con el grupo de tratamiento intensivo, no existía un protocolo de perfusión intravenosa de insulina.

- b. Estancia en sala de hospitalización: durante la estancia en sala de hospitalización se realizaron controles glucémicos antes del desayuno, comida y cena, y por la noche. Se utilizó insulina isofánica protamina de acción intermedia (NPH) de administración subcutánea cada 12 horas, si el paciente la requería para controlar la glucemia basal. Además, se administró insulina cristalina humana de acción rápida de administración subcutánea en las comidas principales, según la pauta de escala móvil también utilizada en reanimación (tabla 12).

Tabla 12. Pauta de escala móvil de insulina en el grupo de tratamiento convencional.

GLUCEMIA CAPILAR	DOSIS DE INSULINA
> 200 mg/dL	4 unidades
> 250 mg/dL	6 unidades
> 300 mg/dL	8 unidades
> 350 mg/dL	10 unidades

3.3 Variables registradas

Se recogieron los siguientes datos demográficos basales: edad, sexo, IMC, índice de CHILD, presencia de carcinoma hepatocelular (CHC), infección por VHC, edad del donante y tiempo de isquemia durante el trasplante.

Durante la estancia en reanimación se recogieron los valores de glucemias venosas o capilares cada 4 horas.

Durante la estancia en sala de hospitalización se recogieron los valores de la glucemia venosa en ayunas (mínimo 8 horas de ayunas nocturna), y los valores de la glucemia capilar antes de las comidas principales y por la noche.

Las glucemias en ayunas realizadas a las 8:00 durante la estancia en reanimación y en sala de hospitalización se utilizaron para calcular los niveles de glucemia venosa en ayunas durante los 10 primeros días de hospitalización.

Las glucemias capilares realizadas cada 4 horas durante la estancia en reanimación y realizadas antes de las comidas principales y por la noche durante la estancia en sala de hospitalización, se utilizaron para calcular una estimación de la glucemia media diaria durante los 10 primeros días de hospitalización.

Se recogieron el número total de hipoglucemias leves e hipoglucemias graves. Se clasificaron como hipoglucemias leves glucemias entre 40 y 70 mg/dL. Se clasificaron como hipoglucemias graves glucemias menores de 40 mg/dL.

Se hizo un seguimiento de los pacientes a los 3 meses y a los 5 años tras el trasplante y se recogieron los datos de mortalidad, rechazo del injerto y tasa de infecciones que requirieron hospitalización.

El rechazo del injerto se diagnosticó únicamente cuando hubo una confirmación mediante biopsia.

3.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software R (versión 3.2.1).

Los datos correspondientes a variables continuas se resumieron por su media y desviación estándar (entre paréntesis a continuación del valor de la media), y por su mediana y los cuartiles primero y tercero (entre paréntesis a continuación del valor de la mediana).

Los datos correspondientes a variables categóricas se resumieron por sus frecuencias relativa y absoluta.

Se utilizaron modelos de regresión logística para determinar la asociación de tratamiento intensivo o convencional con la mortalidad, tasa de rechazo del injerto y tasa de infección nosocomial.

En estos modelos de regresión logística se incluyó la interacción entre las variables de tratamiento y la diabetes como efecto principal de contraste y las variables edad, IMC, tiempo de isquemia, edad del donante, CHC, VHC y CHILD-score como variables de control.

El número de hipoglucemias leves y graves se analizaron mediante un modelo de regresión binomial negativo, en el cual se incluyeron las mismas variables que en el modelo de regresión logística.

Valores de p menores de 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

1. ESTUDIO 1: ALTERACIONES EN EL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN PACIENTES CON CIRROSIS ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

1.1 Características basales antes del trasplante hepático

En el estudio participaron un total de 86 pacientes, 71 hombres y 15 mujeres.

La edad media de los participantes al comenzar el estudio fue de 54,4 (8,2) años. El índice de masa corporal (IMC) fue de 25,8 (4,4) kg/m². El 19,5% tenían hipertensión arterial (HTA) y el 11,5% dislipemia.

El grado medio de cirrosis calculado según el modelo MELD (Model for End-stage Liver Disease) fue de 17,6 (5,6). El 62,8% de los pacientes tenían antecedentes de enolismo. El 43,7% tenían infección por virus de la hepatitis C (VHC), el 11,6% tenían infección por virus de la hepatitis B (VHB) y el 2,3% tenían infección por virus de la hepatitis E (VHE). En el 36% de los pacientes se objetivó carcinoma hepatocelular en el explante hepático.

Diecinueve pacientes (21,9%) tenían diabetes conocida antes del trasplante: estaban en tratamiento antidiabético o cumplían alguno de los criterios de la American Diabetes Association (ADA) mencionados en el apartado “pacientes y métodos”. Además, siete pacientes (8,1%) tenían glucemia basal alterada.

A los 67 pacientes sin diabetes conocida, se les realizó el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). El resultado de la prueba fue que 13 pacientes (19,4%) cumplieron criterios de intolerancia hidrocarbonada y 45 (77,2%) cumplieron criterios de diabetes.

En total, 64 pacientes (74,4%) tenían diabetes antes del trasplante y 13 (15,1%) fueron clasificados como pacientes con prediabetes, por glucemia basal alterada o intolerancia hidrocarbonada (tabla 13).

Tabla 13. Características basales de los pacientes antes del trasplante.

N	86
Sexo (m/f)	71/15
Edad (años)	54,4 (8,2)
IMC (kg/m²)	25,8 (4,4)
HTA	19,5%
Dislipemia	11,5%
MELD	17,6 (5,6)
Enolismo	62,8%
Infección VHC	43,7%
Infección VHB	11,6%
Infección VHE	2,3%
Carcinoma hepatocelular	36%
Diabetes	74,4%
Prediabetes	15,1%

Los datos se presentan como media y desviación estándar entre paréntesis, o porcentaje.

1.2 Diabetes y características de los pacientes a los 6 meses tras el trasplante.

A los 6 meses tras el trasplante, ninguno de los participantes había fallecido.

El IMC fue de 26,4 (5,8) kg/m². El 48,8% tenía HTA y el 26,7% dislipemia.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor, el 39,5% de los pacientes estaba recibiendo tacrólimus, el 52,3% estaba recibiendo ciclosporina, el 69,8% estaba recibiendo corticoides (prednisona) y el 62,8% estaba recibiendo micofenolato. El 5,8% de los pacientes estaba recibiendo únicamente un fármaco inmunosupresor, el 50% estaba recibiendo dos fármacos inmunosupresores y el 44,2% estaba recibiendo tres fármacos inmunosupresores.

Veintiséis pacientes (30,2%) cumplieron criterios de diabetes por glucemia basal o estaban recibiendo tratamiento antidiabético. Además, quince pacientes (17,4%) tenían glucemia basal alterada.

A los 60 pacientes que no cumplían criterios de diabetes por glucemia basal ni estaban en tratamiento con antidiabéticos se les realizó el TTOG. El resultado de la prueba fue que 24 pacientes (40%) cumplieron criterios de intolerancia hidrocarbonada y 17 (28,3%) cumplieron criterios de diabetes.

En total, 43 pacientes (50%) tenían diabetes a los 6 meses del trasplante y 24 (27,9%) fueron clasificados como pacientes con prediabetes, por glucemia basal alterada o intolerancia hidrocarbonada (tabla 14).

Tabla 14. Características de los pacientes a los 6 meses del trasplante.

N	86
IMC (kg/m²)	26,4 (5,8)
HTA	48,8%
Dislipemia	26,7%
Tratamiento inmunosupresor	
Tacrólimus	39.5%
Ciclosporina	52.3%
Prednisona	69.8%
Micofenolato	62.8%
Monoterapia	5.8%
Doble terapia	50.0%
Triple terapia	44.2%
Diabetes	50%
Prediabetes	27,9%

Los datos se presentan como media y desviación estándar entre paréntesis, o porcentaje.

1.3 Diabetes y características de los pacientes a los 12 meses tras el trasplante.

A los 12 meses tras el trasplante, siete pacientes habían fallecido.

El IMC fue de 27,0 (6,1) kg/m². El 53,2% tenía HTA y el 25,3% dislipemia.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor, el 38,4% de los pacientes estaba recibiendo tacrólimus, el 51,2% estaba recibiendo ciclosporina, el 25,6% estaba recibiendo corti-

Resultados

coides (prednisona) y el 57% estaba recibiendo micofenolato. El 20,9% de los pacientes estaba recibiendo únicamente un fármaco inmunosupresor, el 65,1% estaba recibiendo dos fármacos inmunosupresores y el 14% estaba recibiendo tres fármacos inmunosupresores.

Catorce pacientes (17,7%) cumplieron criterios de diabetes por glucemia basal o estaban recibiendo tratamiento antidiabético. Además, catorce pacientes (17,7%) tenían glucemia basal alterada.

De los pacientes que no habían fallecido, a los 65 pacientes que no cumplían criterios de diabetes por glucemia basal ni estaban en tratamiento con antidiabéticos se les realizó el TTOG. El resultado de la prueba fue que 21 pacientes (32,3%) cumplieron criterios de intolerancia hidrocarbonada y 18 (27,7%) cumplieron criterios de diabetes.

En total, 32 pacientes (40,5%) tenían diabetes a los 12 meses del trasplante y 21 (26,6%) fueron clasificados como pacientes con prediabetes, por glucemia basal alterada o intolerancia hidrocarbonada (tabla 15).

De los pacientes que no cumplían criterios de diabetes antes del trasplante, sólo uno cumplió criterios de diabetes a los 12 meses del trasplante.

Tabla 15. Características de los pacientes a los 12 meses del trasplante.

N	79
IMC (kg/m²)	27 (6,1)
HTA	53,2%
Dislipemia	25,3%
Tratamiento inmunosupresor	
Tacrólimus	38,4%
Ciclosporina	51,2%
Prednisona	25,6%
Micofenolato	57%
Monoterapia	20,9%
Doble terapia	65,1%
Triple terapia	14%
Diabetes	40,5%
Prediabetes	26,6%

Los datos se presentan como media y desviación estándar entre paréntesis, o porcentaje.

En resumen, la prevalencia de pacientes con diabetes antes del trasplante fue del 74,4%, la prevalencia de diabetes a los 6 meses fue del 50%, y la prevalencia de diabetes a los 12 meses fue del 40,5% (figura 19). Hubo una asociación estadísticamente significativa entre los meses tras el trasplante y la prevalencia de diabetes ($p < 0,001$).

En comparación con el tiempo basal (antes del trasplante), la odds ratio (OR) de tener diabetes a los 6 meses fue 0,39 (intervalo de confianza (IC) del 95% [0,21, 0,73]) y a los 12 meses fue 0,26 (IC 95% [0,14, 0,50]).

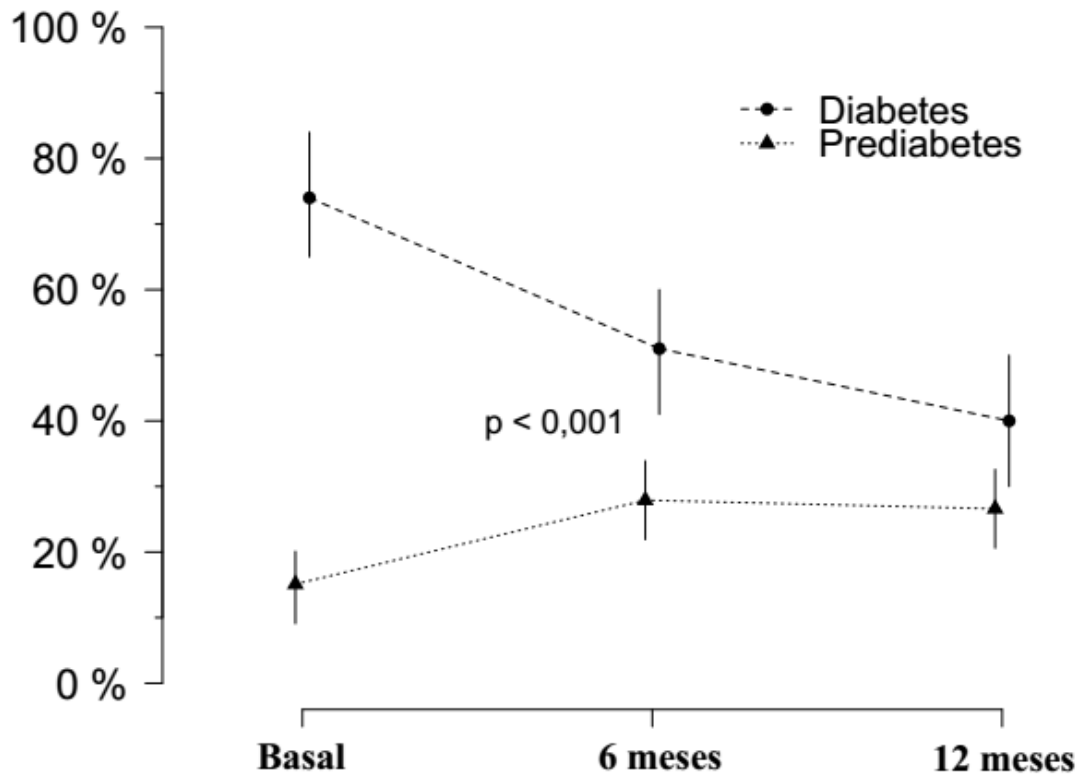


Figura 19. Diabetes y prediabetes antes, a los 6 y a los 12 meses del trasplante.

Si se analiza la evolución únicamente de los pacientes que se encontraban en tratamiento con insulina antes del trasplante ($n = 13$), los requerimientos medios diarios de insulina disminuyeron de 36,7 (27,0) unidades, antes del trasplante, a 22,5 (30,6) unidades a los 12 meses tras el trasplante ($p = 0,008$). De los pacientes en tratamiento con insulina antes del trasplante, a 4 de ellos (30,8%) se les pudo retirar la insulina a los 12 meses del trasplante (a 3 de ellos se les trató con antidiabéticos orales y 1 de ellos se pudo dejar sin tratamiento antidiabético). Los 3 pacientes que pasaron a llevar antidiabéticos orales a los 12 meses del trasplante, tenían unos requerimientos medios de insulina diarios de 23,7 (7,8) unidades antes del trasplante, y el paciente que se pudo dejar sin tratamiento antidiabético, tenía unos requerimientos diarios de 14 unidades al día.

1.4 Área bajo la curva de la glucemia en los test de tolerancia oral a la glucosa

Los TTOG realizados antes del trasplante dieron un área bajo la curva de glucemia de 898,9 (174,8). Los TTOG realizados a los 6 meses del trasplante dieron un área bajo la curva de glucemia de 776,2 (171,2) y los realizados a los 12 meses dieron un área de 785,1 (144,6). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tiempo (meses) tras el trasplante y el área bajo la curva de la glucemia ($p < 0,001$).

El área a los 6 meses fue 120,38 unidades menor que el área en el tiempo basal (IC 95% [79,6, 161,3]) y el área a los 12 meses fue 116,93 unidades menor que el área en el tiempo basal (IC 95% [74,5, 159,2]). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las áreas a los 6 y a los 12 meses (figura 20).

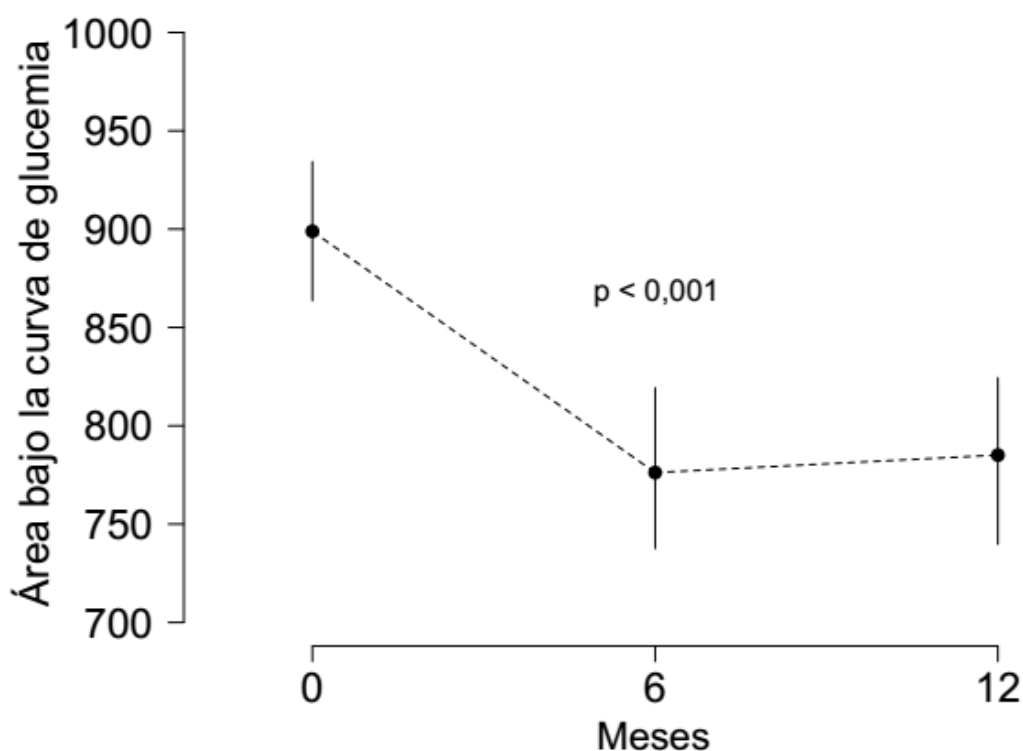


Figura 20. Área bajo la curva del test de tolerancia oral a la glucosa antes, a los 6 y a los 12 meses del trasplante.

Resultados

1.5 Medidas de sensibilidad a la insulina y de liberación de insulina.

La tabla 16 resume los resultados de los distintos índices de sensibilidad y de liberación de insulina.

Tabla 16. Medidas de sensibilidad a la insulina y de liberación de insulina.

ÍNDICES	BASAL		6º MES		12º MES	
	Media (desviación estándar)	Mediana (1 ^{er} , 3 ^{er} cuartil)	Media (desviación estándar)	Mediana (1 ^{er} , 3 ^{er} cuartil)	Media (desviación estándar)	Mediana (1 ^{er} , 3 ^{er} cuartil)
ISic	3,23 (1,3)	2,96 (2,27, 4,15)	4,84 (3,25)	3,84 (3,02, 5,42)	4,64 (2,31)	4,43 (3,07, 6,01)
HOMA-IR	0,41 (0,25)	0,37 (0,19, 0,54)	0,44 (0,35)	0,36 (0,24, 0,6)	0,76 (1,71)	0,34 (0,2, 0,56)
HOMASecr	32,46 (92,35)	24,33 (9,99, 40,12)	29,11 (25,54)	21,41 (13,5, 34,25)	47,46 (141,23)	21,8 (11,07, 39,96)
PFI	206,97 (173,7)	178,3 (120,41, 324,31)	166,04 (246,29)	189,04 (14,17, 322,28)	199,52 (284,02)	176,28 (67,49, 368,7)
SFI	89,59 (32,9)	85,04 (74,79, 112,17)	82,29 (46,21)	86,46 (57,42, 112,93)	90,28 (57,14)	86,79 (62,27, 119,78)

Los datos se presentan como media y desviación estándar entre paréntesis, y mediana y primer y tercer cuartil entre paréntesis. ISic: índice de sensibilidad a la insulina compuesto. HOMA-IR: modelo homeostático para la evaluación de la resistencia a la insulina. HOMASecr: modelo homeostático para la evaluación de la función beta. PFI: primera fase de liberación de insulina. SFI: segunda fase de liberación de insulina.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tiempo tras el trasplante y el valor del índice de sensibilidad a la insulina compuesto (ISic) ($p < 0,001$). El valor de ISic en el 6º mes tras el trasplante fue 1,72 unidades mayores que en el tiempo basal (IC 95% [0,84, 2,58]). El valor de ISic en el 12º mes fue 1,58 unidades mayor que en el tiempo basal (IC 95% [0,68, 2,44]) (figura 21).

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tiempo tras el trasplante y los valores del modelo homeostático para la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) ($p = 0,56$), del modelo homeostático para la evaluación de la fun-

ción beta (HOMASecr) ($p = 0,54$), primera fase de liberación de insulina (PFI) ($p = 0,69$) y segunda fase de liberación de insulina (SFI) ($p = 0,64$).

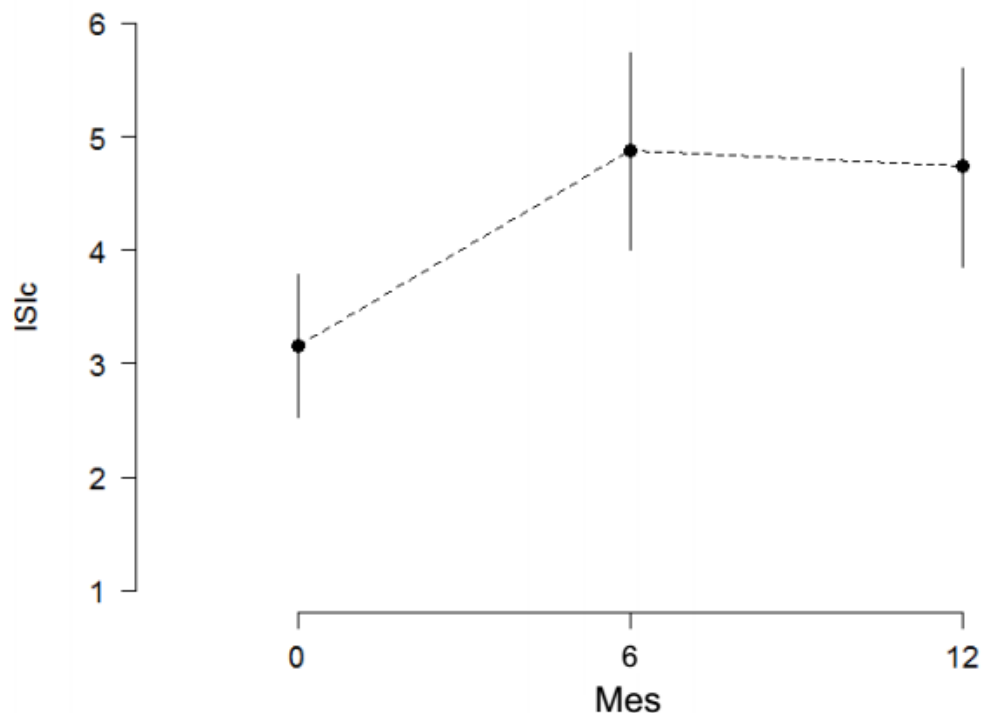


Figura 21. Valores medios e intervalo de confianza al 95% de los valores del índice de sensibilidad a la insulina compuesto antes, a los 6 meses y a los 12 meses del trasplante.

1.6 Factores de riesgo para presentar diabetes antes del trasplante.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre valores elevados en el modelo MELD y aumento de riesgo de presentar diabetes antes del trasplante ($p = 0,001$).

Se encontró una asociación significativa entre IMC elevado y aumento de riesgo de diabetes antes del trasplante ($p = 0,033$).

No se encontró una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de presentar diabetes antes del trasplante con las variables VHC ($p = 0,622$), edad ($p = 0,222$), HTA ($p = 0,511$), dislipemia ($p = 0,555$) y sexo mujer ($p = 0,45$).

Resultados

1.7 Factores de riesgo para presentar diabetes a los 12 meses del trasplante.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tener diabetes antes del trasplante y aumento de riesgo de presentar diabetes a los 12 meses del trasplante ($p = 0,003$).

Se encontró una tendencia a tener aumento de riesgo de diabetes a los 12 meses del trasplante en los pacientes con dislipemia ($p = 0,072$).

El tratamiento con prednisona se asoció de manera estadísticamente significativa con una reducción del riesgo de presentar diabetes a los 12 meses del trasplante.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de presentar diabetes a los 12 meses del trasplante con las variables VHC ($p = 0,82$), MELD ($p = 0,189$), edad ($p = 0,37$), IMC ($p = 0,259$), HTA ($p = 0,536$), sexo mujer ($p = 0,591$), tacrólimus ($p = 0,16$) y ciclosporina ($p = 0,21$).

2. ESTUDIO 2: EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIABETES 10 AÑOS DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

2.1 Características basales de los pacientes.

En el estudio se incluyeron 178 pacientes, sesenta y tres (35,4%) de los cuales se incluyeron en el grupo de pacientes con diabetes y el resto en el grupo de pacientes sin diabetes (tabla 17).

En el grupo de pacientes con diabetes, el 84,1% eran hombres. La edad media al inicio del estudio fue de 55,4 (8,52) años y el IMC fue de 26,76 (4,96) kg/m². El 61,3% eran fumadores.

El grado medio de cirrosis calculado por CHILD fue de 8,97 (2,24). El 58,7% de los pacientes tenía antecedentes de enolismo. El 31,7% tenían infección por VHC. En el 36,5% de los pacientes se objetivó carcinoma hepatocelular en el explante hepático.

El sexo del donante en el grupo de pacientes con diabetes fue hombre en el 57,1% de los casos. La edad media del donante fue de 53,19 (18,59) años. El tiempo de isquemia medio del órgano trasplantado fue de 367,3 (153,38) minutos.

El 63,8% de los pacientes recibió doble terapia inmunosupresora y el 36,2% triple terapia inmunosupresora.

En el grupo de pacientes sin diabetes, el 73% eran hombres. La edad media al inicio del estudio fue de 51,6 (11,35) años y el IMC fue de 26,46 (3,89) kg/m². El 50% eran fumadores.

El grado medio de cirrosis calculado por CHILD fue de 9,33 (2,15). El 44,3% de los pacientes tenía antecedentes de enolismo. El 47% tenían infección por VHC. En el 32,2% de los pacientes se objetivó carcinoma hepatocelular en el explante hepático.

El sexo del donante en el grupo de pacientes con diabetes fue hombre en el 54,8% de los casos. La edad media del donante fue de 51,26 (17,31) años. El tiempo de isquemia medio del órgano trasplantado fue de 377,78 (158,93) minutos.

Resultados

El 63,8% de los pacientes recibió doble terapia inmunosupresora y el 36,2% triple terapia inmunosupresora.

Tabla 17. Características basales de los pacientes en el estudio 2.

Variable	Grupo con diabetes	Grupo sin diabetes
Pacientes	63	115
Edad (años)	55,4 (8,52) 57 (50, 61,5)	51,6 (11,35) 54 (44, 60)
Hombres	84,1%	73%
IMC (kg/m²)	26,76 (4,96) 25,51 (23,6, 28,7)	26,46 (3,89) 26,1 (23,77, 29,04)
Fumador	61,3%	50%
Enolismo	58,7%	44,3%
VHC	31,7%	47%
CHC	36,5%	32,2%
CHILD	8,97 (2,24) 9 (8, 11)	9,33 (2,15) 9 (8, 11)
Edad del donante (años)	53,19 (18,59) 55 (41, 68)	51,26 (17,31) 55 (39,5, 65)
Donante hombre	57,1%	54,8%
Tiempo de isquemia (minutos)	367,3 (153,38) 350 (252,5, 482,5)	377,78 (158,93) 330 (267,5, 475)
Tratamiento inmunosupresor		
Doble terapia	63,8%	72,2%
Triple terapia	36,2%	27,8%

Los datos se describen como media con desviación estándar entre paréntesis (arriba) y mediana con el primer y el tercer cuartil entre paréntesis (abajo), o porcentaje. VHC: Virus de la hepatitis C. CHC: Carcinoma Hepatocelular.

2.2 Mortalidad.

Durante el tiempo de seguimiento, en el grupo de pacientes con diabetes el porcentaje de fallecidos fue del 41,3%, mientras que en el grupo de pacientes sin diabetes el porcentaje fue del 27,8%.

El análisis de supervivencia no mostró una asociación estadísticamente significativa entre diabetes y el tiempo de supervivencia (figura 22). Se observó una tendencia en la que los pacientes con diabetes tenían menos tiempo de supervivencia, pero este efec-

to no se confirmó con el modelo de regresión Cox (hazard ratio (HR) = 1,48; IC 95% [0,84, 2,59]; $p = 0,17$).

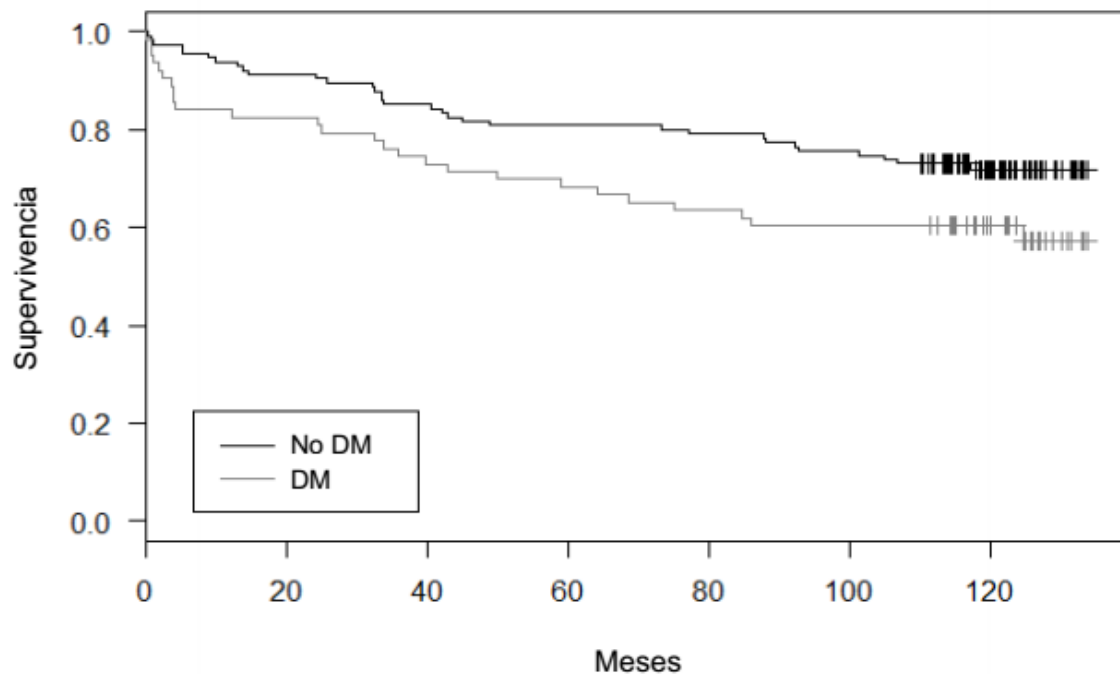


Figura 22. Curva de supervivencia que compara a los pacientes con diabetes y sin diabetes. El gráfico muestra la curva de supervivencia en pacientes con y sin diabetes. El eje y representa la tasa de supervivencia de los pacientes. El eje x representa los meses tras el trasplante. La línea más oscura representa a los pacientes sin diabetes. La línea más clara representa a los pacientes con diabetes. DM = diabetes mellitus.

2.3 Rechazo del injerto.

Durante el tiempo de seguimiento, en el grupo de pacientes con diabetes el porcentaje de rechazos del injerto hepático fue del 44,4%, mientras que en el grupo de pacientes sin diabetes el porcentaje fue del 13%. El riesgo de rechazo fue mayor en el grupo de pacientes con diabetes que en el grupo de pacientes sin diabetes: OR = 4,90; IC 95% [2,18, 11,58]; $p < 0,001$ (figura 23).

El análisis de supervivencia mostró que la diabetes se asoció con un menor tiempo de supervivencia del injerto, $p = 0,001$ (figura 24).

Resultados

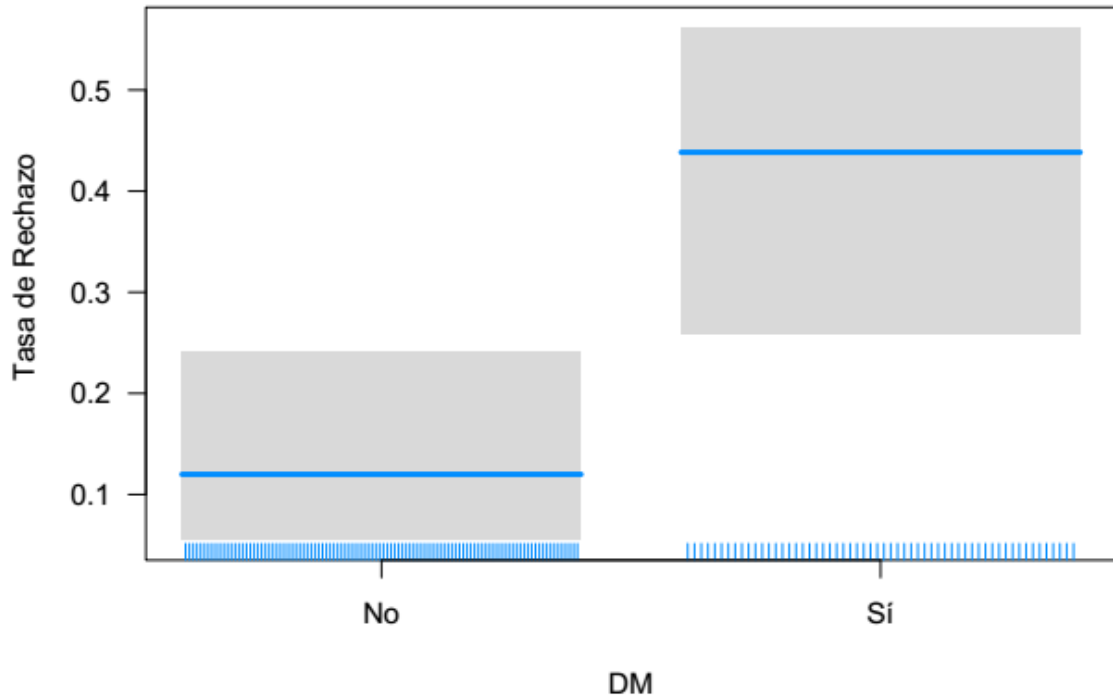


Figura 23. Tasa de rechazo del injerto en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes. El gráfico muestra la tasa de rechazo en pacientes con y sin diabetes. La línea azul horizontal representa la estimación puntual de la tasa y las cajas sombreadas representan el intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual. Las líneas azules verticales pequeñas del eje x representan el número de casos de rechazo del injerto en pacientes con y sin diabetes. El eje y representa la tasa en decimales. DM = diabetes *mellitus*.

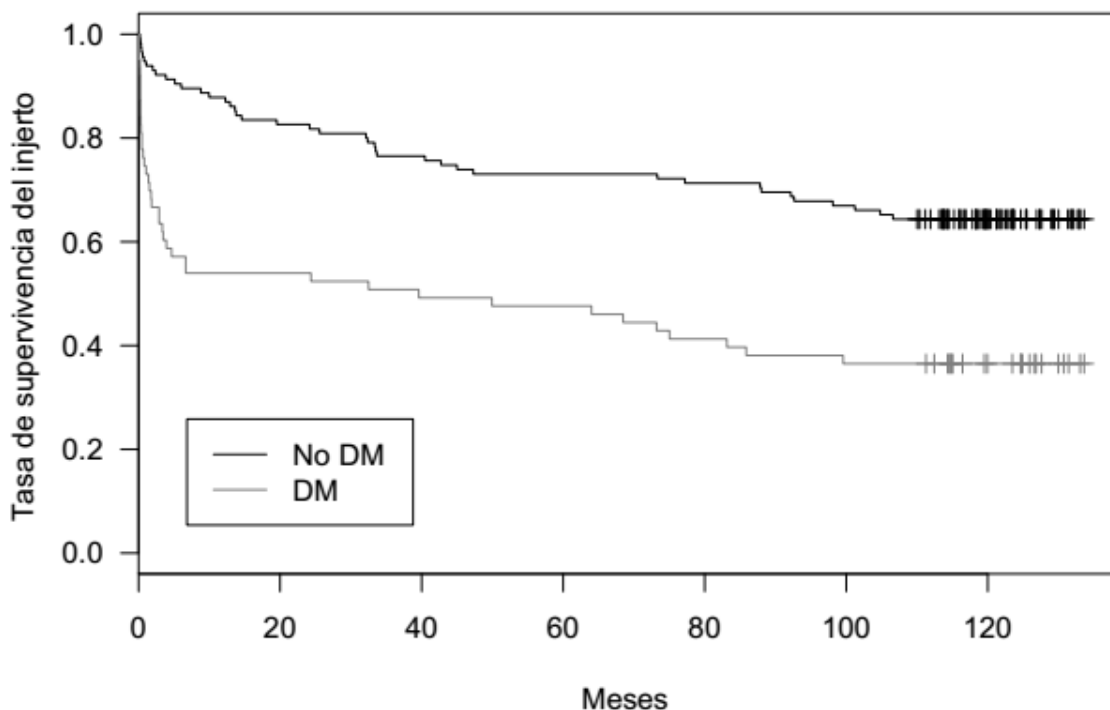


Figura 24. Curva de supervivencia del injerto hepático en pacientes con diabetes y sin diabetes. El gráfico muestra la curva de supervivencia del injerto en pacientes con y sin diabetes. El eje y representa la tasa de supervivencia de los pacientes. El eje x representa los meses tras el trasplante. La línea más oscura representa a los pacientes sin diabetes. La línea más clara representa a los pacientes con diabetes. DM = diabetes *mellitus*.

2.4 Eventos cardiovasculares.

Durante el tiempo de seguimiento, el 6,3% de los pacientes con diabetes tuvieron un episodio de infarto agudo de miocardio, mientras que no hubo ningún episodio en el grupo de pacientes sin diabetes. Los resultados de los modelos de regresión logística para efectos adversos mostraron que los episodios de infarto agudo de miocardio eran más probables en el grupo de pacientes con diabetes: OR = 9,3; IC 95% [1,12, 77,7]; $p = 0,036$.

El 9,5% de los pacientes con diabetes tuvieron un episodio de ictus, mientras que en el grupo de pacientes sin diabetes el porcentaje de pacientes que tuvieron un episodio de ictus fue del 1,7%. El riesgo de ictus fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con diabetes: OR = 6,22; IC 95% [1,21, 49,2]; $p = 0,044$.

Resultados

El 7,9% de los pacientes con diabetes tuvieron isquemia arterial periférica, mientras que en el grupo de pacientes sin diabetes el porcentaje de pacientes con isquemia arterial periférica fue del 2,6%. La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa: OR = 2,42; IC 95% [0,51, 13,3]; $p = 0,27$.

Teniendo en cuenta los tres parámetros (infarto agudo de miocardio, ictus e isquemia arterial periférica), el 19% de los pacientes con diabetes tuvo al menos un evento cardiovascular, mientras que en el grupo de pacientes sin diabetes el porcentaje fue del 3,5%. Los resultados de los modelos de regresión logística para efectos adversos mostraron que los eventos cardiovasculares fueron más probables en pacientes con diabetes: OR = 5,87, IC 95% [1,81, 23,2]; $p = 0,005$ (figura 25).

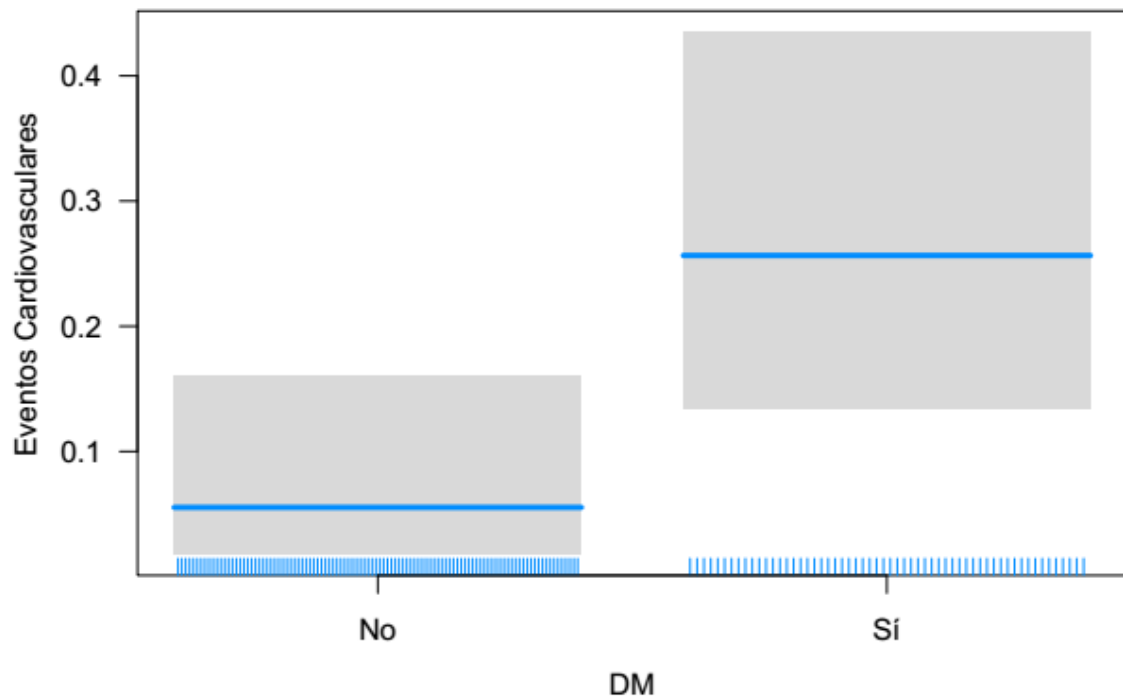


Figura 25. Tasa de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes y sin diabetes. El gráfico muestra la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes con y sin diabetes. La línea azul horizontal representa la estimación puntual de la tasa y las cajas sombreadas representan el intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual. Las líneas azules verticales pequeñas del eje x representan el número de casos de eventos cardiovasculares en pacientes con y sin diabetes. El eje y representa la tasa en decimales. DM = diabetes *mellitus*.

3. ESTUDIO 3: IMPACTO EN LA MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON DIABETES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

3.1 Características basales de los pacientes.

En el estudio participaron 176 pacientes en el grupo de protocolo de control intensivo (años 2010-2011) y 183 pacientes en el grupo de protocolo de control convencional (años 2005-2006). Dado que por un lado se van a comparar los pacientes con diabetes de ambos períodos, y por otro lado se van a comparar los pacientes sin diabetes de ambos períodos, a continuación se describirán las características generales de los pacientes con diabetes de ambos períodos y de los pacientes sin diabetes de ambos períodos.

3.1.1 Pacientes con diabetes.

Se incluyeron 55 pacientes con diabetes en el grupo de protocolo de tratamiento intensivo y 63 pacientes con diabetes en el grupo de protocolo de tratamiento convencional (tabla 18).

En el grupo de tratamiento intensivo, 46 pacientes (83,6%) eran hombres. La edad mediana de los pacientes fue de 57 años, y el primer y tercer cuartil fueron 51 y 62, respectivamente. La mediana del IMC fue 25,1 kg/m², y el primer y tercer cuartil 23,3 y 28,4, respectivamente.

El grado de cirrosis calculado por CHILD tuvo una mediana de 9, con un primer y tercer cuartil de 7 y 10,3, respectivamente. El 38,2% de los pacientes tenían infección por VHC y en el 50,9% se comprobó carcinoma hepatocelular en la biopsia del explante hepático.

La mediana del tiempo de isquemia fue de 285 minutos, con un primer y tercer cuartil de 230 y 340, respectivamente.

La mediana de la edad del donante fue de 66 años, con un primer y tercer cuartil de 51 y 73 años, respectivamente.

En el grupo de tratamiento convencional, 53 pacientes (84,1%) eran hombres. La edad mediana de los pacientes fue de 57 años, y el primer y tercer cuartil fueron 50 y 62, respectivamente. La mediana del IMC fue 25,5 kg/m², y el primer y tercer cuartil 23,6 y 28,8, respectivamente.

Resultados

El grado de cirrosis calculado por CHILD tuvo una mediana de 9, con un primer y tercer cuartil de 8 y 11, respectivamente. El 31,8% de los pacientes tenían infección por VHC y en el 36,5% se comprobó carcinoma hepatocelular en la biopsia del explante hepático. La mediana del tiempo de isquemia fue de 350 minutos, con un primer y tercer cuartil de 250 y 490, respectivamente.

La mediana de la edad del donante fue de 55 años, con un primer y tercer cuartil de 41 y 68 años, respectivamente.

En el grupo del protocolo de tratamiento intensivo el tiempo de isquemia fue significativamente más corto y la edad del donante fue significativamente mayor que en el grupo de protocolo de tratamiento convencional. En el resto de variables no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 18. Características basales de los pacientes con diabetes en el estudio 3.

Variable	Tratamiento intensivo	Tratamiento convencional	P
N	55	63	
Hombres	83,6%	84,1%	NS
Edad	57 (51, 62)	57 (50, 62)	NS
IMC	25,1 (23,3, 28,4)	25,5 (23,6, 28,8)	NS
CHILD	9 (7, 10,3)	9 (8, 11)	NS
VHC	38,2%	31,8%	NS
CHC	50,9%	36,5%	NS
Tiempo de isquemia (minutos)	285 (230, 340)	350 (250, 490)	0,004
Edad del donante	66 (51, 73)	55 (41, 68)	0,011

Los datos se describen como mediana con el primer y el tercer cuartil entre paréntesis, o porcentaje. VHC: virus de la hepatitis C. CHC: carcinoma hepatocelular. NS: no significativo.

3.1.2 Pacientes sin diabetes.

Se incluyeron 121 pacientes sin diabetes en el grupo de protocolo de control intensivo y 115 pacientes sin diabetes en el grupo de protocolo de control convencional (tabla 19).

En el grupo de control intensivo, 89 pacientes (73,6%) eran hombres. La edad mediana de los pacientes fue de 54 años, y el primer y tercer cuartil fueron 48 y 62, respectivamente. La mediana del IMC fue $26,2 \text{ kg/m}^2$, y el primer y tercer cuartil 23,3 y 28,9, respectivamente.

El grado de cirrosis calculado por CHILD tuvo una mediana de 10, con un primer y tercer cuartil de 8 y 11, respectivamente. El 55,4% de los pacientes tenían infección por VHC y en el 38,8% se comprobó carcinoma hepatocelular en la biopsia del explante hepático.

La mediana del tiempo de isquemia fue de 265 minutos, con un primer y tercer cuartil de 230 y 360, respectivamente.

La mediana de la edad del donante fue de 59 años, con un primer y tercer cuartil de 48,5 y 69 años, respectivamente.

En el grupo de control convencional, 84 pacientes (73%) eran hombres. La edad mediana de los pacientes fue de 54 años, y el primer y tercer cuartil fueron 44 y 60, respectivamente. La mediana del IMC fue $26,1 \text{ kg/m}^2$, y el primer y tercer cuartil 23,7 y 29,1, respectivamente.

El grado de cirrosis calculado por CHILD tuvo una mediana de 9, con un primer y tercer cuartil de 8 y 11, respectivamente. El 47% de los pacientes tenían infección por VHC y en el 32,2% se comprobó carcinoma hepatocelular en la biopsia del explante hepático.

La mediana del tiempo de isquemia fue de 330 minutos, con un primer y tercer cuartil de 265 y 475, respectivamente.

La mediana de la edad del donante fue de 55 años, con un primer y tercer cuartil de 38 y 65 años, respectivamente.

En el grupo del protocolo de control intensivo el tiempo de isquemia fue significativamente más corto y la edad del donante fue significativamente mayor que en el grupo de protocolo de tratamiento convencional. En el resto de variables no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 19. Características basales de los pacientes sin diabetes en el estudio 3.

Variable	Tratamiento intensivo	Tratamiento convencional	P
N	121	115	
Hombres	73,6%	73%	NS
Edad	54 (48, 62)	54 (44, 60)	NS
IMC	26,2 (23,3, 28,9)	26,1 (23,7, 29,1)	NS
CHILD	10 (8, 11)	9 (8, 11)	NS
VHC	55,4%	47%	NS
CHC	38,8%	32,2%	NS
Tiempo de isquemia	265 (230, 360)	330 (265, 475)	<0,000
Edad del donante	59 (48,5, 69)	55 (38, 65)	0,011

Los datos se describen como mediana con el primer y el tercer cuartil entre paréntesis, o porcentaje. VHC: virus de la hepatitis C. CHC: carcinoma hepatocelular. NS: no significativo

3.2 Tasa de rechazo del injerto (3 meses).

En los pacientes con diabetes, la tasa de rechazo a los 3 meses del trasplante fue significativamente menor en el grupo de protocolo de control intensivo (5,5%) que en el grupo de protocolo de control convencional (26,5%). En cambio, en los pacientes sin diabetes, no hubo diferencias significativas entre el grupo de control intensivo (4,2%) y el grupo de control convencional (3,5%) al comparar la tasa de rechazo a los 3 meses (figura 26). El modelo de regresión logística mostró una interacción estadísticamente significativa entre el grupo de control y la presencia de diabetes para la tasa de rechazo del injerto a los 3 meses del trasplante ($p = 0,034$).

La figura 27 muestra la curva de supervivencia del injerto a los 3 meses. Se encontró una interacción estadísticamente significativa entre el grupo de tratamiento y la presencia de diabetes ($p = 0,034$).

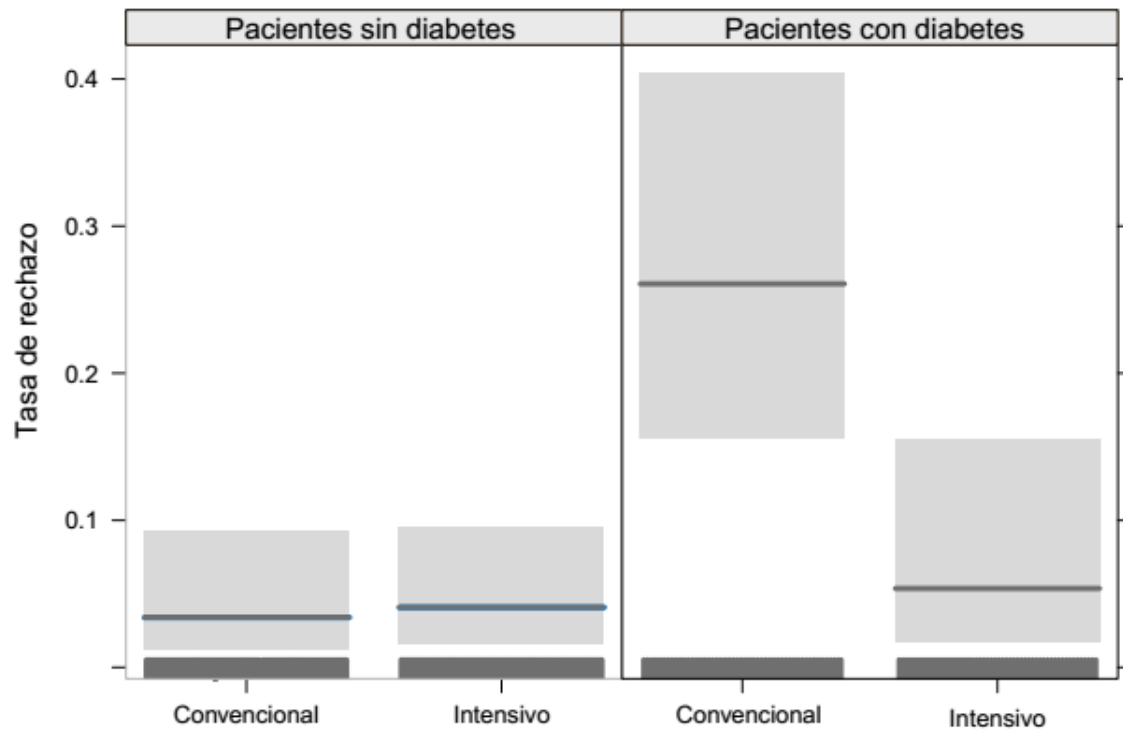


Figura 26. Tasa de rechazo del injerto a los 3 meses del trasplante hepático para los dos tipos de protocolos (convencional e intensivo) en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes. El gráfico muestra la tasa de rechazo del injerto 3 meses después del trasplante hepático en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes en el período en que se utilizó un control glucémico convencional (grupo de control convencional) frente al período en el que se implementó un protocolo de control glucémico intensivo (grupo de control intensivo). La línea horizontal continua representa la estimación puntual de la tasa y las cajas sombreadas representan el intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual.

Resultados

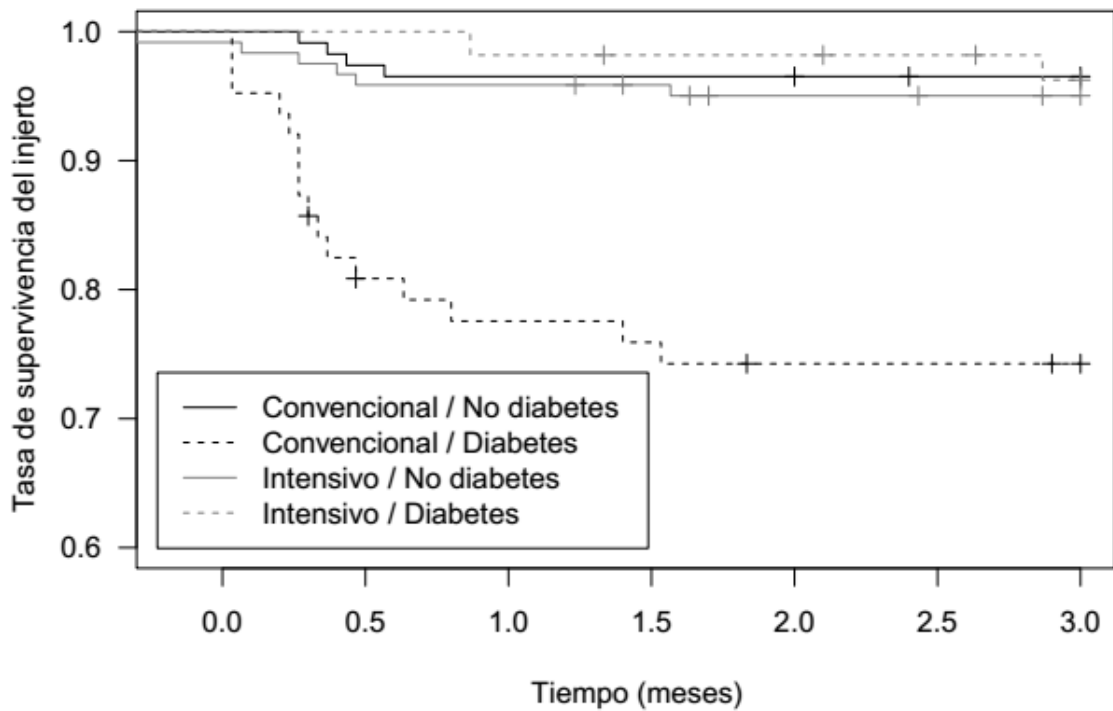


Figura 27. Gráfico de supervivencia del injerto a los 3 meses. El gráfico muestra la supervivencia del injerto a los 3 meses después del trasplante hepático en pacientes con diabetes (líneas discontinuas) y en pacientes sin diabetes (líneas continuas), en el período en que se utilizó un control glucémico convencional (líneas más oscuras) y en el período en que se implementó un protocolo de control glucémico intensivo (líneas más claras).

3.3 Tasa de rechazo del injerto (5 años).

En los pacientes con diabetes, la tasa de rechazo del injerto a los 5 años del trasplante fue significativamente menor en el grupo de protocolo de control glucémico intensivo (21,8%) que en el grupo de protocolo de control convencional (39,7%). En cambio, en los pacientes sin diabetes, no hubo diferencias significativas entre el grupo de control intensivo (15,8%) y el grupo de control convencional (12,2%) al comparar la tasa de rechazo a los 5 años del trasplante (figura 28).

El modelo de regresión logística mostró una interacción estadísticamente significativa entre el grupo de tratamiento y la presencia de diabetes para la tasa de rechazo del injerto a los 5 años del trasplante ($p = 0,039$).

La gráfica de la curva de supervivencia a los 5 años no mostró una interacción estadísticamente significativa entre el grupo de tratamiento y la presencia de diabetes ($p = 0,30$).

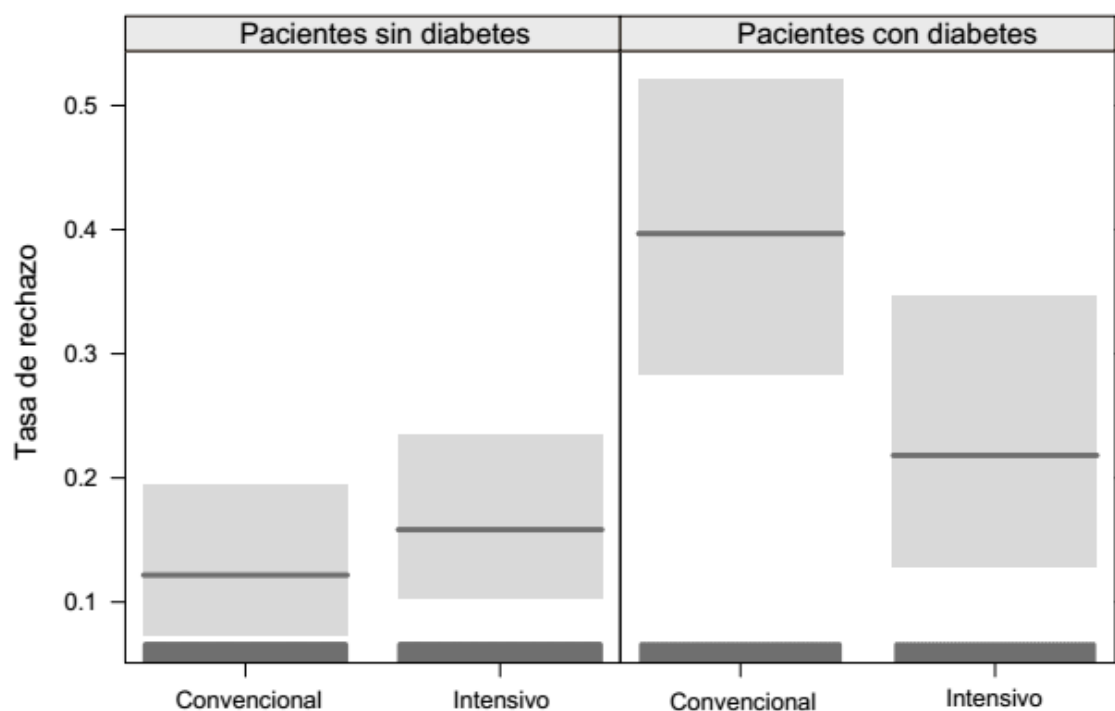


Figura 28. Tasa de rechazo del injerto a los 5 años del trasplante hepático para los dos tipos de protocolos (convencional e intensivo) en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes. El gráfico muestra la tasa de rechazo del injerto 5 años después del trasplante hepático en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes en el período en que se utilizó un control glucémico convencional (grupo de control convencional) frente al período en el que se implementó un protocolo de control glucémico intensivo (grupo de control intensivo). La línea horizontal continua representa la estimación puntual de la tasa y las cajas sombreadas representan el intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual.

3.4 Mortalidad.

La mortalidad a los 3 meses fue del 1,7% en el grupo de pacientes trasplantados en los años 2010/2011, y de 3,9% en el grupo de pacientes trasplantados en los años 2005/2006. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el riesgo de mortalidad a los 3 meses del trasplante en los grupos de tratamiento ($HR = 0,22$; $p = 0,38$).

Resultados

La mortalidad a los 5 años fue del 2,9% en el grupo de pacientes trasplantados en los años 2010/2011, y de 5,6% en el grupo de pacientes trasplantados en los años 2005/2006. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el riesgo de mortalidad a los 5 años del trasplante en los grupos de tratamiento (HR = 0,14; p = 0,17).

Si se compara la mortalidad en los dos grupos de tratamiento en los pacientes con diabetes por un lado y en los pacientes sin diabetes por otro, obtenemos los siguientes resultados: en los pacientes con diabetes, la tasa de mortalidad a los 5 años del trasplante fue del 1,8% en el grupo de protocolo de control glucémico intensivo, mientras que en el grupo de protocolo de control convencional fue del 7,9%. La diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,28). En los pacientes sin diabetes, no hubo diferencias significativas entre el grupo de control intensivo (1,7%) y el grupo de control convencional (1,7%).

3.5 Tasa de infecciones que requieran ingreso hospitalario.

En los pacientes con diabetes, la tasa de infecciones que requirieron ingreso hospitalario a los 5 años del trasplante fue menor en el grupo de protocolo de control glucémico intensivo (30,9%) que en el grupo de protocolo de control convencional (50,8%) y la diferencia fue estadísticamente significativa (p = 0,045). En los pacientes sin diabetes, la tasa de infecciones también fue menor en el grupo de protocolo de control glucémico intensivo (20,7%) que en el grupo de control glucémico convencional (27%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,33) (figura 29).

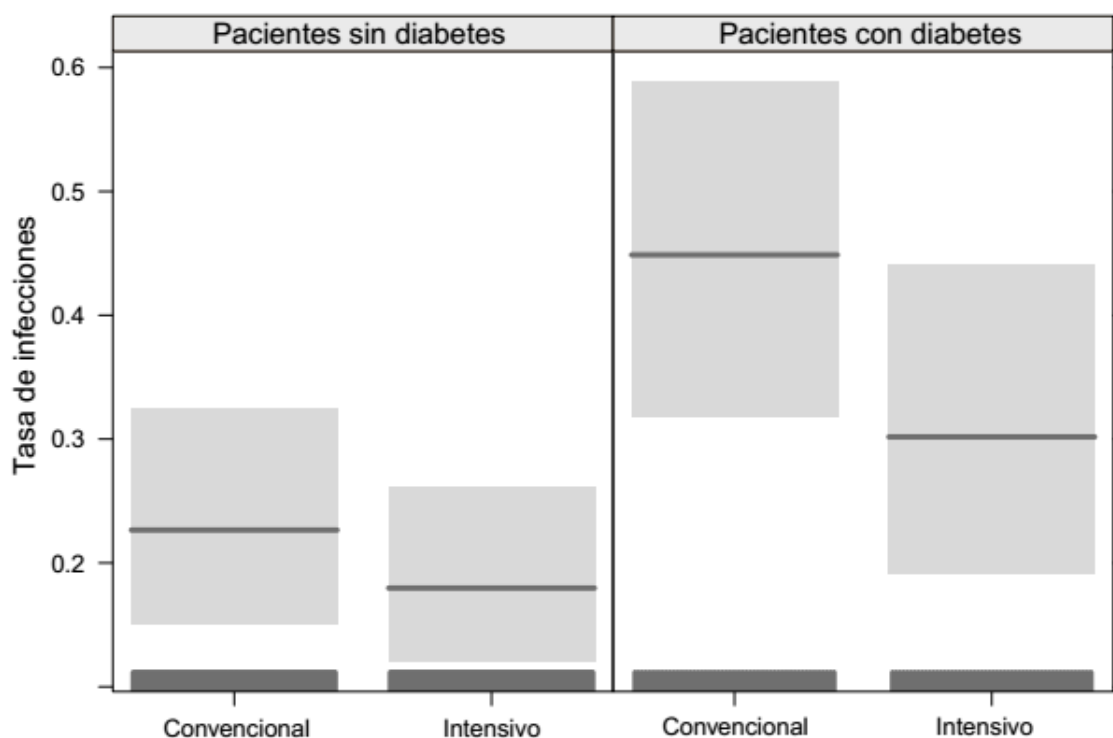


Figura 29. Tasa de infecciones que requirieron ingreso hospitalario a los 5 años del trasplante hepático para los dos tipos de protocolos (convencional e intensivo) en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes. El gráfico muestra la tasa de infecciones que requirieron ingreso hospitalario 5 años después del trasplante hepático en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes en el período en que se utilizó un control glucémico convencional (grupo de control convencional) frente al período en el que se implementó un protocolo de control glucémico intensivo (grupo de control intensivo). La línea horizontal continua representa la estimación puntual de la tasa y las cajas sombreadas representan el intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual.

3.6 Control glucémico y número de hipoglucemias.

3.6.1 Niveles de glucemia venosa en ayunas.

Los niveles medios de glucemia venosa en ayunas durante los primeros 10 días de hospitalización fueron significativamente mayores durante el período de control glucémico convencional que durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo (163,2 (42,4) mg/dL frente a 134,4 (33,4) mg/dL, $p < 0,001$).

En el caso de los pacientes con diabetes, los niveles medios de glucemia venosa en ayunas fueron de 194,2 (41,1) mg/dL durante el período de control glucémico convencional, y de 156,1 (42,1) mg/dL durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo ($p < 0,001$).

Resultados

En el caso de los pacientes sin diabetes, los niveles medios de glucemia venosa en ayunas fueron de 145,7 (32) mg/dL durante el período de control glucémico convencional, y de 124,4 (22,5) mg/dL durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo ($p < 0,001$).

3.6.2 Niveles de glucemia capilar

Se realizó una estimación de los niveles de glucemia diaria calculados a partir las glucemias capilares recogidas cada 4 horas durante la estancia en sala de reanimación y de las glucemias capilares de antes de cada comida durante la estancia en sala de hospitalización.

Los niveles medios de glucemia capilar recogidos durante los 10 primeros días de hospitalización fueron significativamente mayores durante el período de control glucémico convencional que durante el período en el que se aplicó el protocolo de control glucémico intensivo (188 (45,3) mg/dL frente a 151,3 (32,3) mg/dL, $p < 0,001$).

En el caso de los pacientes con diabetes, los niveles medios de glucemia capilar diaria fueron de 221,9 (41,7) mg/dL durante el período de control glucémico convencional y de 173,3 (40) mg/dL durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo ($p < 0,001$).

En el caso de los pacientes sin diabetes, los niveles medios de glucemia capilar diaria fueron de 168,8 (35) mg/dL durante el período de control glucémico convencional y de 141,2 (22,1) mg/dL durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo ($p < 0,001$) (tabla 20).

Tabla 20. Control glucémico durante los primeros 10 días de hospitalización.

Control glucémico	Pacientes con diabetes			Pacientes sin diabetes		p
	Control glucémico convencional	Control glucémico intensivo	P	Control glucémico convencional	Control glucémico intensivo	
Niveles de glucemia venosa en ayunas	194,2 (41,1) mg/dL	156,1 (42,1) mg/dL	<0.001	145,7 (32,0) mg/dL	124,4 (22,5) mg/dL	<0.001
Niveles de glucemia capilar diarios	221,9 (41,7) mg/dL	173,3 (40,0) mg/dL	<0.001	168,8 (35,0) mg/dL	141,2 (22,1) mg/dL	<0.001

Los datos se muestran mediante la media y la desviación estándar entre paréntesis.

3.6.3 Insulina.

En el caso de los pacientes con diabetes, la insulina media utilizada fue 30,13 (10,55) unidades durante el período de control glucémico convencional y de 46,23 (17,75) unidades durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo ($p < 0,001$). Esto supuso unos requerimientos de 0,40 (0,19) unidades por kg de peso al día durante el período de aplicación del protocolo de control convencional, y de 0,62 (0,21) unidades por kg de peso al día durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo ($p = 0,025$).

En el caso de los pacientes sin diabetes, la insulina media utilizada fue 9,30 (4,24) unidades durante el período de control glucémico convencional y de 12,1 (6,41) unidades durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo ($p = 0,05$). Esto supuso unos requerimientos de 0,13 (0,06) unidades por kg de peso al día durante el período de aplicación del protocolo convencional, y de 0,16 (0,08) unidades por kg de peso al día durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo ($p = 0,054$).

3.6.4 Hipoglucemias.

El número de hipoglucemias leves fue significativamente mayor en el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo que durante el período de control glucémico convencional ($p < 0,001$).

Resultados

El número medio de casos esperados por pacientes con diabetes fue de 1,17 durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo, y de 0,15 durante el período de control glucémico convencional.

El número medio de casos esperados por pacientes sin diabetes fue de 0,76 durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo, y de 0,05 durante el período de control glucémico convencional.

En cuanto al número de hipoglucemias graves, también fue significativamente mayor en el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo que durante el período de control glucémico convencional ($p < 0,001$).

El número medio de casos esperados por pacientes con diabetes fue de 0,37 durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo, y de 0,03 durante el período de control glucémico convencional.

El número medio de casos esperados por pacientes sin diabetes fue de 0,13 durante el período de aplicación del protocolo de control glucémico intensivo, y de 0,01 durante el período de control glucémico convencional (figura 30).

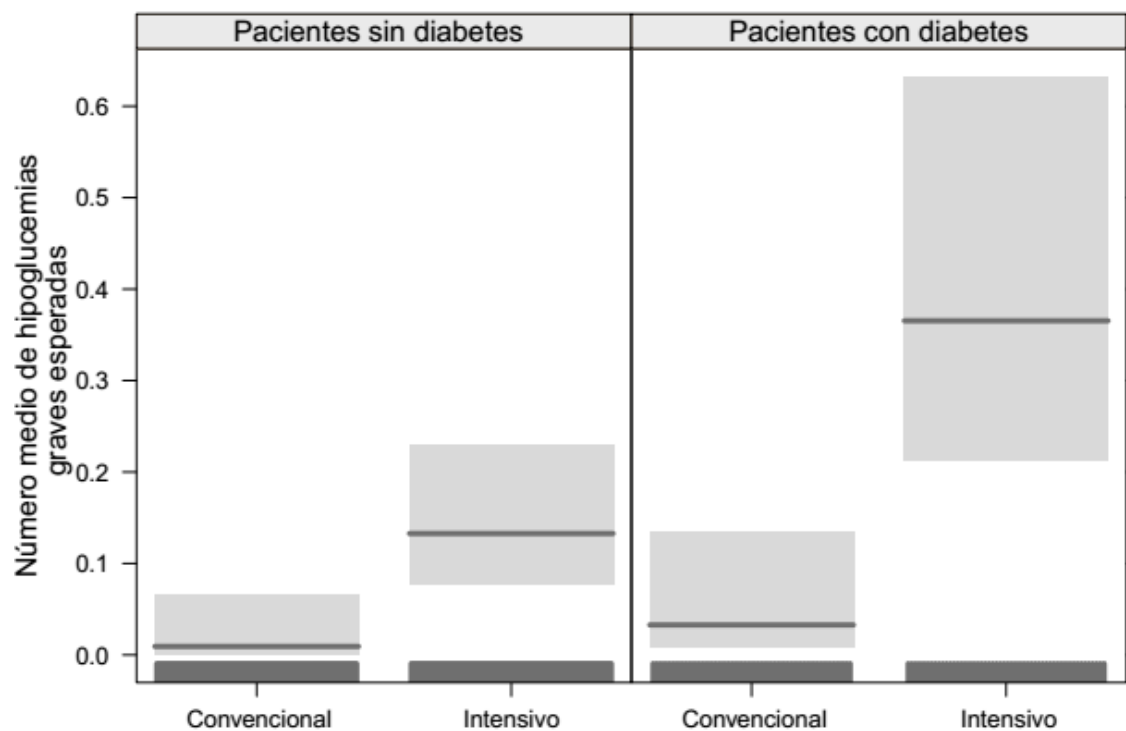


Figura 30. Hipoglucemias graves para los dos tipos de protocolos (convencional e intensivo) en pacientes con diabetes y en pacientes sin diabetes. El gráfico muestra el número medio de casos de hipoglucemias graves esperadas por pacientes con diabetes y por pacientes sin diabetes en el período en que se utilizó un control glucémico convencional (grupo de tratamiento convencional) frente al período en el que se implementó un protocolo de control glucémico intensivo (grupo de tratamiento intensivo). La línea horizontal continua representa la estimación puntual de la tasa y las cajas sombreadas representan el intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual.

DISCUSIÓN

En este trabajo se han expuesto tres estudios que responden a los tres objetivos principales planteados.

El primero de los estudios se ha realizado para categorizar las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con cirrosis antes y después del trasplante.

En este estudio se comprobó que el 89,5% de los pacientes con cirrosis tenían alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y el 74,4% tenían diabetes antes del trasplante hepático. Seis meses tras el trasplante, el porcentaje de los pacientes que tuvieron alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado fue del 77,9% y el porcentaje de pacientes con diabetes fue del 50%. Doce meses tras el trasplante, el porcentaje de pacientes con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado fue del 67,1% y el porcentaje de los pacientes con diabetes fue del 40,5%. De esta manera, este estudio mostró que existe un alto porcentaje de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con cirrosis antes del trasplante hepático y que estas alteraciones disminuyen significativamente tras el trasplante.

Se sabe que los pacientes con cirrosis tienen una mayor prevalencia de diabetes, aunque muchas veces esta prevalencia no está bien estudiada, dado que sólo se utiliza la glucemia basal para el diagnóstico.

Como se explica con más detalle en la introducción del presente trabajo, en los pacientes con cirrosis existen varias alteraciones que pueden explicar la alta prevalencia de diabetes. Por ejemplo, existe una disminución de la sensibilidad periférica a la insulina, debido a la reducción del metabolismo no oxidativo de la glucosa en el tejido del músculo esquelético, producida por una reducción de la utilización de la glucosa. Se ha podido comprobar que existe una disminución del 40-50% de la captación corporal total de la glucosa, y esta menor utilización de la glucosa se debe probablemente a un almacenamiento deficiente de la glucosa¹⁵⁵⁻¹⁶³.

Discusión

Además, los pacientes con cirrosis avanzada presentan una reducción de las dos primeras fases de la secreción de las células beta en respuesta a la hiperglucemia¹⁵⁶.

Otro factor que puede contribuir a la hiperglucemia en los pacientes con cirrosis es la prevalencia de carcinoma hepatocelular, que favorece la liberación de factores de necrosis tumoral y factores de crecimiento similares a la insulina, que producen resistencia a la insulina^{203,278,279}.

Por otro lado, en los pacientes con cirrosis la producción hepática de glucosa basal es normal o incluso puede estar reducida, y se suprime en respuesta a la insulina de un modo similar a lo que se suprime en los pacientes sin cirrosis¹⁶¹, lo que sugiere que no existe resistencia hepática a la insulina en estos pacientes.

Por lo tanto, las alteraciones que existen en los pacientes con cirrosis producen hiperglucemia postprandial, sin alterar la glucemia basal. Como la HbA1c no es útil en el diagnóstico de diabetes en estos pacientes, el test de tolerancia oral a la glucosa es el *gold standard* para el estudio de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con cirrosis¹⁶⁷⁻¹⁷³.

Existen pocos estudios que evalúen la prevalencia de diabetes en pacientes con cirrosis antes y después del trasplante, y los resultados de los que lo han hecho no son concluyentes. El estudio de Merli y colaboradores mostró una mejoría de la tolerancia a la glucosa tras el trasplante²¹⁴. Sin embargo, ni en el estudio de Tietge y colaboradores²¹³ ni en el estudio de Schneider y colaboradores²¹⁵ hubo cambios significativos antes y después del trasplante. En general, el principal factor limitante de estos estudios fue el bajo número de pacientes.

En el presente trabajo, tuvimos una muestra de 86 pacientes con cirrosis, en los que se estudió el metabolismo hidrocarbonado antes y después del trasplante mediante la glucemia basal y el test de tolerancia oral a la glucosa como métodos para el diagnóstico de la diabetes.

Se ha comprobado una mejoría de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado de dos maneras. Por un lado, el área bajo la curva de la glucemia en el test de tolerancia oral a la glucosa que se realizó a los 6 y 12 meses tras el trasplante fue significati-

vamente menor que la que se realizó antes del trasplante. Por otro lado, el porcentaje total de pacientes con diabetes disminuyó significativamente a los 6 y 12 meses tras el trasplante.

Estos resultados difieren con algunos de los estudios que también han analizado la prevalencia antes y después del trasplante. En el estudio de Tietge²¹³, las diferencias se pueden deber a la diferente metodología utilizada. En su estudio se analizaron a 100 pacientes con cirrosis hepática y a 62 pacientes con trasplante hepático mediante test de tolerancia oral a la glucosa, y a 10 pacientes con cirrosis y 27 con trasplante hepático mediante clamp euglucémico-hiperinsulinémico. Pero a diferencia del estudio de este trabajo, en el de Tietge, los pacientes estudiados antes y después del trasplante no eran los mismos, por lo que en su estudio no se puede concluir de manera fehaciente que el metabolismo no mejore tras el trasplante. Además, en dicho estudio no se informa adecuadamente del grado de cirrosis que tenían los pacientes incluidos en el grupo de pacientes cirróticos. Se informa de la media de parámetros bioquímicos y hemostáticos, pero no si cualquier grado de cirrosis se incluía en el estudio, o sólo los pacientes con cirrosis avanzada o en lista de espera para trasplante. Haber incluido a pacientes con menor grado de cirrosis que en el presente estudio podría explicar, por otro lado, la diferencia observada en la prevalencia de diabetes en los pacientes cirróticos (35% en el estudio de Tietge frente al 74,4% en este estudio), pues uno de los factores de riesgo de diabetes observados en el presente estudio fue el grado de cirrosis. Sí que fue similar la prevalencia de diabetes tras el trasplante observada en ambos estudios (37% en el estudio de Tietge frente al 40,5% en este estudio).

En el estudio de Schneider²¹⁵ tampoco se encontraron diferencias en la hiperglucemia postprandial antes y después del trasplante hepático, pero en su estudio sólo incluyeron a 7 pacientes.

En el estudio de Merli²¹⁴ encontraron una mejoría de la tolerancia a la glucosa tras el trasplante hepático, por lo que, en este caso, los resultados sí coinciden con el presente estudio. Como ocurre con el de Schneider, el número de pacientes incluidos también fue bajo (6 pacientes).

Discusión

En el estudio del presente trabajo se observó una mejoría de los requerimientos de insulina en aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento con insulina previamente al trasplante hepático (de 36,7 (27,0) unidades al día, antes del trasplante, a 22,5 (30,6) unidades al día, a los 12 meses tras el trasplante ($p=0,008$)). Además, a 4 de estos pacientes se les pudo retirar la insulina a los 12 meses del trasplante: a 3 pacientes se les pasó a antidiabéticos orales y a 1 de ellos se le dejó sin tratamiento antidiabético. Estos 4 pacientes estaban requiriendo dosis bajas de insulina antes del trasplante (23,7 (7,8) unidades al día los 3 pacientes que se pasaron a antidiabéticos orales y 14 unidades al día el paciente que se dejó sin tratamiento antidiabético).

Como se ha explicado en el apartado Introducción del trabajo, existen pocos trabajos que hayan observado la evolución tras el trasplante de los pacientes que previamente estuvieran en tratamiento con insulina y, o bien no han comprobado los requerimientos previos antes del trasplante²¹⁸, o bien han incluido un bajo número de pacientes²¹⁷, o sólo se ha tratado de informes de casos puntuales^{219,220}. En todo caso, sus resultados apuntan todos en la misma dirección, que los requerimientos de insulina disminuyen tras el trasplante, como también se ha comprobado en el estudio presentado en este trabajo.

Otro de los aspectos que también se ha estudiado en el presente estudio es la evolución de la función beta y de la resistencia a la insulina antes y después del trasplante, aplicando fórmulas que usaban datos de la glucemia e insulina plasmática basal, y datos que usaban los datos de la glucemia e insulina durante el test de tolerancia oral de la glucosa.

La sensibilidad a la insulina estudiada mediante el índice de sensibilidad a la insulina compuesto (ISIC) mostró una mejoría de 1,72 unidades a los 6 meses, y de 1,58 unidades a los 12 meses, con respecto al basal de antes del trasplante.

Los resultados del cálculo del índice HOMA para la medición de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) no mostraron variaciones tras el trasplante. Esto se puede explicar porque el HOMA-IR sólo utiliza para su cálculo los datos de la glucemia e insulina basales, mientras el ISIC utiliza los datos de la glucemia e insulina calculados durante el test de tolerancia oral a la glucosa. Como se ha explicado antes, en los pacientes con cirro-

sis se produce una alteración de la glucemia postprandial, pero no de la glucemia basal. Por lo tanto, no es de extrañar que tras el trasplante no haya cambios en los resultados de las fórmulas que sólo utilizan la glucemia basal para su cálculo.

Esta mejoría en la sensibilidad a la insulina observada en este trabajo, apoya a la observa en otros estudios como los de Tietge²¹³ y Merli²¹⁴.

En cuanto al estudio de la función beta, los resultados de las fórmulas utilizadas para su cálculo (HOMA para función beta, cálculo de primera fase de liberación de insulina y cálculo de segunda fase de liberación de insulina) no mostraron cambios significativos tras el trasplante.

En este estudio también se comprobaron los factores de riesgo para tener diabetes antes del trasplante y después del trasplante.

El análisis de los factores de riesgo para tener diabetes antes del trasplante mostró que el índice de masa corporal (IMC) y la gravedad de la cirrosis estimada mediante el índice de MELD fueron los principales factores de riesgo.

Otro de los factores de riesgo para tener diabetes que se estudiaron fue la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). La relación entre la diabetes y el VHC es controvertida. Varios estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre el VHC y el riesgo de diabetes¹⁸³⁻¹⁸⁵, y se ha sugerido que la probable causa del aumento de riesgo es por la activación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)²⁸⁰. El problema de estos estudios es que no son estudios poblacionales o no han aplicado los criterios estándar para el diagnóstico de diabetes.

Un estudio de casos-contróles sugirió que la infección por VHC incrementaba el riesgo de diabetes, pero no incluyó suficientes casos para extraer una conclusión definitiva¹⁹¹. Un estudio de cohortes basado en una comunidad taiwanesa encontró una fuerte asociación entre la infección por VHC y el riesgo de diabetes (hazard ratio (HR) = 1,7; intervalo de confianza (IC) del 95% [1,3, 2,1])¹⁹². Sin embargo, en un estudio italiano de cohortes basado en población la infección por VHC no se relacionó con la incidencia de diabetes¹⁹⁴, y un estudio reciente de Ruhl y colaboradores, que incluyó datos de 15128 participantes de la US National Health and Nutrition Examination Survey¹⁹⁵, no mostró

Discusión

una asociación significativa entre la infección por VHC y el riesgo de diabetes. Las limitaciones de este último estudio fueron que era un estudio retrospectivo y que la proporción de pacientes con infección por VHC era pequeña (1,7%).

En el presente estudio, en el que analizamos a pacientes con cirrosis avanzada, no se ha demostrado una asociación entre la infección por VHC y riesgo de diabetes, pero no se trata de un estudio diseñado *ex profeso* para responder a esta cuestión y, además, el tamaño muestral era pequeño en relación a otros estudios que han analizado este tema. Por lo tanto, los resultados no son concluyentes.

En cuanto al riesgo de presentar diabetes tras el trasplante hepático, hay dos factores que pueden influir en el metabolismo de la glucosa: la persistencia de las alteraciones producidas por la cirrosis, que favorecían las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado antes del trasplante, y la medicación inmunosupresora. También se propuso que las alteraciones en la respuesta reguladora causadas por la denervación del injerto podían influir en el metabolismo de la glucosa, pero este factor se descartó en un estudio de Perseghin²⁸¹.

En el presente estudio, sólo uno de los factores estudiados se asoció significativamente a riesgo de presentar diabetes tras el trasplante: presentar diabetes conocida antes del trasplante. También se encontró una tendencia en los pacientes con dislipemia, pero no alcanzó la significación estadística.

Ninguno de los fármacos inmunosupresores se asoció a un aumento de riesgo de diabetes en los pacientes con injerto hepático. Puede resultar contradictorio que, en el estudio estadístico, los corticoides se asociaran a una disminución del riesgo de diabetes (es decir, que se mostraran como protectores frente a la diabetes), pues se conoce ampliamente que su uso aumenta el riesgo de diabetes. Este resultado del análisis estadístico se debe a un sesgo, ya que, de acuerdo al protocolo del hospital, en los pacientes que tenían tratamiento para la diabetes antes del trasplante, se utilizó una pauta inmunosupresora sin corticoides. Y dado que la diabetes conocida antes del trasplante fue un factor de riesgo para presentar diabetes tras el trasplante, no llevar corticoides también se asoció en el análisis estadístico al mismo riesgo.

Otros fármacos inmunosupresores que se han asociado a mayor riesgo de diabetes son el tacrólimus y la ciclosporina. En los pacientes sometidos a trasplante renal el tacrólimus se ha asociado a mayor riesgo de incidencia de diabetes que la ciclosporina^{236,282}. Al parecer, este mayor efecto diabetógeno podría explicarse por la mayor presencia de la proteína transportadora de tacrólimus (proteína de unión de tacrólimus-12) en las células- β del páncreas, lo que supondría que el tacrólimus produciría un mayor efecto tóxico en estas células que la ciclosporina. En los pacientes sometidos a trasplante hepático, en cambio, diversos estudios han dado distintos resultados en cuanto al mayor riesgo de diabetes con el tacrólimus. Algunos estudios han mostrado que sí que existe mayor riesgo de diabetes con el uso de tacrólimus. Krentz AJ y colaboradores observaron más incidencia de diabetes con el uso de tacrólimus, en un estudio en el que realizaron un test de tolerancia oral a la glucosa a 20 pacientes 8 meses después de someterse a trasplante hepático y que fueron aleatorizados a llevar ciclosporina o tacrólimus²⁸³. Jindal RM y colaboradores estudiaron el efecto diabetógeno del tacrólimus y de la ciclosporina en 63 pacientes sometidos a trasplante hepático²³⁸. Encontraron una proporción similar de pacientes que requirieron insulina permanentemente al final del primer año tras el trasplante en los que recibieron tacrólimus y en los que recibieron ciclosporina, pero como en los que recibieron tacrólimus se usó una dosis de corticoides significativamente mayor que en los que recibieron ciclosporina, concluyeron que el tacrólimus tenía una actividad diabetógena intrínseca mayor. Heisel O y colaboradores realizaron un metaanálisis que evaluó la incidencia de diabetes en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (renal, hepático, cardíaco y pulmonar)²³⁷. La incidencia de diabetes fue mayor con el uso de tacrólimus en todos los pacientes, incluyendo los sometidos a trasplante hepático.

En cambio, otros estudios no han mostrado diferencias estadísticas al comparar ambos fármacos. En un ensayo multicéntrico, aleatorizado para estudiar la eficacia y seguridad del tacrólimus y la ciclosporina en 478 adultos y 51 niños sometidos a trasplante hepático, hubo una tendencia a más eventos hiperglucémicos en los pacientes que usaban tacrólimus, pero no llegó a la significación estadística y, además, la incidencia disminuyó gradualmente tras el trasplante²³⁹. Steinmüller y colaboradores realizaron un test de tolerancia oral a la glucosa en 101 pacientes sometidos a trasplante hepáti-

Discusión

co, en un intervalo medio tras el trasplante de 511 días²⁴⁰. No hubo diferencias significativas en la incidencia de alteraciones de la glucosa en los pacientes que recibieron tacrólimus o ciclosporina.

Uno de los aspectos que se ha de tener en cuenta al interpretar los resultados de estos estudios es que no se estudió adecuadamente la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado antes del trasplante mediante un test de tolerancia oral a la glucosa. Esto da lugar a que, en los estudios en los que se encontraron diferencias en el riesgo de diabetes con el uso de tacrólimus o ciclosporina, no se pueda descartar que no hubiera una distribución no homogénea de alteraciones del metabolismo de la glucosa previamente al trasplante en los pacientes que recibieron estos dos fármacos. Y, dado que tener diabetes antes del trasplante es uno de los principales factores de riesgo para tener diabetes tras el trasplante, no se puede descartar que una diferente proporción de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes que recibieron ambos fármacos pueda haber actuado como factor de confusión en el riesgo de diabetes tras el trasplante.

En el estudio presentado en este trabajo no se encontraron diferencias significativas en el metabolismo hidrocarbonado entre los pacientes en tratamiento con tacrólimus y con ciclosporina. A diferencia de los otros estudios, en este sí que se estudiaron las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado tanto antes como después del trasplante.

El segundo de los estudios se ha realizado para poner de manifiesto las principales complicaciones en la evolución de los pacientes con diabetes sometidos a trasplante hepático.

En este estudio se comprobó que la diabetes se asocia a una mayor incidencia de rechazo del injerto y de eventos cardiovasculares en los pacientes sometidos a trasplante hepático. También se observó una tendencia a mayor mortalidad, pero este efecto no alcanzó una significación estadística.

Como hemos visto en este trabajo, la prevalencia de diabetes en los pacientes en lista de espera para trasplante hepático es mayor que la habitualmente publicada en traba-

jos previos. Dada la alta prevalencia de diabetes en estos pacientes, es crucial conocer mejor los potenciales efectos que esta enfermedad puede dar tras el trasplante.

Aunque varios estudios han analizado este tema, los resultados de estos son discrepantes^{257-265,284}.

El principal problema al que se enfrentan habitualmente los investigadores cuando desean estudiar a pacientes sometidos a trasplante hepático es que, a menudo, se requiere un largo periodo de tiempo de reclutamiento para alcanzar un tamaño muestral adecuado, como en el caso de los estudios de Siegel y colaboradores²⁶³, y Trail y colaboradores²⁶⁵. Al utilizarse largos períodos de tiempo para el reclutamiento de pacientes, existe una mayor probabilidad de cambios en las técnicas quirúrgicas, terapia inmunosupresora u otras variables que pueden afectar la evolución del injerto. En otros casos, como en el de Blanco JJ y colaboradores²⁶², la duración del período de estudio fue posiblemente demasiado corta para observar diferencias significativas entre grupos de pacientes con diabetes y sin diabetes.

El presente estudio se realizó en un centro de referencia para el trasplante de hígado en España. Dado que España es uno de los países líderes en el trasplante hepático, se ha podido reunir un número considerable de pacientes en un corto período de tiempo y hacer un seguimiento durante un período de 10 años, lo cual es un tiempo lo suficientemente largo como para evaluar las complicaciones relacionadas con la diabetes.

En este estudio se pudo comprobar que los pacientes con diabetes tienen una mayor prevalencia de rechazo del injerto. Así, los pacientes con diabetes tuvieron una prevalencia de rechazo del injerto del 44%, frente al 13% que se observó en los pacientes sin diabetes. Este hallazgo es similar al informado en el estudio de John PR y Thuluvath PJ (50,9% en los pacientes con diabetes, frente al 25,4% en los pacientes sin diabetes)²⁵⁷. Otros estudios no encontraron un efecto negativo de la diabetes en la evolución del injerto hepático. Blanco y colaboradores²⁶² evaluaron 115 pacientes sometidos a trasplante hepático durante un período de seguimiento de 3 años, Trail y colaboradores²⁶⁵ evaluaron a 45 pacientes con diabetes pretrasplante durante los años 1985 y 1991, Zein y colaboradores²⁶¹ evaluaron a pacientes con diabetes pretrasplante durante un período de seguimiento de 1 año, y Bigam y colaboradores²⁶⁰ evaluaron la tasa de su-

pervivencia del injerto 1 año tras el trasplante. En todos estos estudios, la tasa de supervivencia del injerto fue similar entre los pacientes con diabetes y sin diabetes. Es posible que la diferencia entre los hallazgos de estos estudios y los del presente estudio se deban al hecho de que en esos estudios el tamaño muestral era menor, el período de estudio más corto, o que, en algún caso, se requirieron períodos de tiempo más largos para conseguir un tamaño muestral aceptable, lo que pudo dar lugar a mayor probabilidad de cambios en distintas variables que pueden afectar la evolución del injerto (por ejemplo, técnicas quirúrgicas o terapia inmunosupresora).

En el presente estudio también se observó que los pacientes con diabetes tuvieron más eventos cardiovasculares (19% frente a 3,5%, odds ratio (OR) = 5,87; IC 95% [1,81, 23,2]; $p = 0,005$). En concreto, los pacientes con diabetes tuvieron más riesgo de infarto agudo de miocardio (OR = 9,3; IC 95% [1,12, 77,7]; $p = 0,036$) y de ictus (OR = 6,22; IC 95% [1,21, 49,2]; $p = 0,044$), sin diferencias significativas en el riesgo de isquemia arterial periférica. Estos hallazgos eran esperables, dado que la diabetes es una alteración metabólica que se asocia a mayor riesgo cardiovascular. De todas formas, es importante conocer cómo la diabetes afecta al riesgo cardiovascular de los pacientes trasplantados de hígado en concreto, pues los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen mayor riesgo cardiovascular que los no trasplantados²⁸⁵, y las complicaciones cardiovasculares suponen alrededor del 11-14% de las causas de muerte en los pacientes trasplantados²⁸⁶⁻²⁸⁸, lo que las sitúan entre la segunda y cuarta causa de muerte en estos pacientes^{288,289}.

Los hallazgos del presente estudio son similares a los que encontraron John PR y Thuluvath PJ²⁵⁷, que también observaron mayor riesgo de complicaciones cardíacas (incluyendo infarto miocárdico), pero no de enfermedad vascular periférica. En ese estudio, en cambio, no se estudió el riesgo de ictus. Fussner LA y colaboradores²⁹⁰ analizaron retrospectivamente a 455 pacientes sometidos a trasplante hepático desde 1999 a 2004 con un seguimiento de 8 a 12 años. La diabetes se asoció de manera independiente a un mayor riesgo cardiovascular (HR = 1,78; IC 95% [1,09, 2,92]). En este caso no diferenciaron entre los distintos tipos de enfermedad cardiovascular y sólo estudiaron el riesgo de enfermedad cardiovascular global. Coss y colaboradores²⁸⁶ analizaron a 230 pacientes sometidos a trasplante hepático entre 1998 y 2001, con una media de

seguimiento de 8,2 años. La diabetes se asoció a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular global (HR = 2,20, $p = 0,004$). En este estudio tampoco se publicó el riesgo de presentar cada uno de los componentes de la enfermedad cardiovascular.

Otra variable estudiada fue la mortalidad. Durante el período de seguimiento, en los pacientes con diabetes la mortalidad fue del 41,3%, mientras que en los pacientes sin diabetes la mortalidad fue del 27,8%. Aunque se observó una tendencia en la que los pacientes con diabetes exhibían tiempos de supervivencia más cortos, este efecto no se confirmó en el modelo de regresión de Cox.

Samuelson y colaboradores²⁵⁹ estudiaron 530 pacientes trasplantados entre 1995 y 2006 con una media de seguimiento de 4,5 años. Observaron que la tasa de supervivencia en los pacientes con diabetes fue del 81%, comparado con el 94% en los pacientes sin diabetes. Watt KD y colaboradores²⁸⁹ estudiaron de manera retrospectiva 798 pacientes (diabetes en el 15%) sometidos a trasplante hepático de 1990 a 1994 con una media de seguimiento de 10 años. La diabetes se asoció a mayor riesgo de muerte (HR = 1,48, $p = 0,023$). Wong RJ y colaboradores²⁹¹ evaluaron a todos los pacientes sometidos a trasplante hepático entre 2003 y 2012, usando el registro del United Network for Organ Sharing. La diabetes se asoció de manera independiente a menor supervivencia (HR = 1,29; IC 95% [1,21, 1,36]). En estos tres estudios la diferencia de mortalidad entre pacientes con diabetes y sin diabetes fue estadísticamente significativa, seguramente debido al mayor tamaño muestral que el utilizado en el presente estudio.

Shields PL y colaboradores observaron una mayor mortalidad en 78 pacientes con diabetes en comparación con 78 controles (36% frente a 9%, respectivamente) sometidos a trasplante hepático y seguidos durante 5 años²⁹². John PR y Thuluvath PJ también encontraron una menor supervivencia en los pacientes con diabetes a los 5 años del trasplante hepático al comparar 57 pacientes con diabetes con 114 pacientes sin diabetes (34,4% frente a 67,7%, $p = 0,002$)²⁵⁷. Estos dos últimos estudios no tienen un tamaño muestral mayor que el del presente estudio. El hallazgo de una diferencia estadísticamente significativa probablemente se haya debido a una mayor diferencia de

Discusión

supervivencia entre los pacientes con diabetes y sin diabetes que la encontrada en el presente estudio.

Dare AJ y colaboradores²⁹³ no encontraron diferencias en la supervivencia a 5 años entre pacientes con diabetes y sin diabetes, en 202 pacientes sometidos a trasplante hepático entre 2000 y 2010, aunque hay que tener en cuenta que en este estudio el número de pacientes con diabetes era menor que en los estudios anteriores (n = 48).

Siegel y colaboradores²⁶³ encontraron una mayor mortalidad en los pacientes con diabetes al realizar el análisis univariante, pero esta asociación se perdió al realizar el análisis multivariante. Este estudio, en cambio, sólo se centró en pacientes trasplantados debido a la presencia de carcinoma hepatocelular.

Los estudios de Bigam²⁶⁰, Zein²⁶¹, Blanco²⁶², Wahlstrom²⁶⁴, y Trail²⁶⁵ no encontraron diferencias en la supervivencia tras el trasplante entre pacientes con diabetes y sin diabetes, aunque probablemente esto se debió a un menor número de pacientes con diabetes y a un menor tiempo de seguimiento que en los anteriores estudios.

El tercer estudio se ha realizado con el objetivo de comprobar si un protocolo de control intensivo de la glucemia durante la estancia hospitalaria tras el trasplante hepático supone un impacto beneficioso en el riesgo de rechazo del injerto hepático.

La diabetes se asocia a múltiples complicaciones crónicas y muchos estudios han mostrado que el control estricto de la glucemia reduce el riesgo de complicaciones de la diabetes a largo plazo^{70,166}. En los pacientes hospitalizados, la hiperglucemia se asocia también a peor pronóstico; sin embargo, el beneficio del control estricto de la glucemia en pacientes hospitalizados no está tan bien demostrado como el beneficio en las complicaciones a largo plazo en el paciente ambulatorio^{266-270,294}. Se han planteado muchas dudas sobre el beneficio del control glucémico en el paciente hospitalizado, pues, aunque la hiperglucemia se asocia a peor pronóstico, la hiperglucemia podría ser simplemente un marcador de la gravedad de la enfermedad, en lugar de un mediador modificable de los resultados adversos.

Se han realizado diversos ensayos para estudiar el impacto del control glucémico en los pacientes hospitalizados, la mayoría realizados en pacientes críticos. De estos ensa-

vos, con la excepción del ensayo que hizo Van den Berghe en los pacientes ingresados en la UCI quirúrgica¹⁰⁵, la mayoría no ha podido demostrar una mejoría de la supervivencia con el control intensivo de la glucemia^{107,108,110}. Por ello, a diferencia del paciente ambulatorio, los objetivos glucémicos en los pacientes hospitalizados no están bien establecidos, particularmente en los pacientes críticos. Así, los objetivos glucémicos del paciente ambulatorio, como por ejemplo 80-110 mg/dL de glucemia basal, pueden considerarse excesivamente estrictos en el paciente hospitalizado y muy difíciles de alcanzar sin aumentar significativamente el riesgo de hipoglucemia grave.

Por otro lado, en muchos de los estudios realizados sobre el impacto del control glucémico en el paciente hospitalizado, los pacientes tienen diferentes características y pertenecen a diferentes tipos de especialidades (cirugía cardíaca, cirugía ortopédica, neurocirugía, unidad médica). Es posible que no todos los pacientes se beneficien igualmente del control estricto de la glucemia.

Por todo ello, este estudio se planteó llevarlo a cabo en un grupo de pacientes homogéneos en cuanto a patología y terapia (pacientes con cirrosis sometidos a trasplante hepático), y con objetivos glucémicos más razonables que en otros estudios.

Para hacer este estudio, además de compararse a los pacientes con diabetes conocida antes del trasplante en ambos períodos de tiempo, también se comparó por otro lado a los pacientes sin diabetes conocida. Aunque tanto en pacientes con diabetes como en pacientes sin diabetes puede existir hiperglucemia durante la estancia hospitalaria, la hiperglucemia de estrés que puede existir en los pacientes sin diabetes, normalmente es menor que la que ocurre en los pacientes con diabetes, y su control glucémico no difiere significativamente si se aplica un control convencional o un control intensivo. Por ello, al diseñar el estudio, para poder atribuir al control intensivo de la glucemia las diferencias en las variables estudiadas en ambos períodos de tiempo, se esperó que sólo existiesen diferencias significativas en el grupo de pacientes con diabetes, pues es en este grupo en el que se espera que el control glucémico difiera de manera clínicamente relevante en ambos períodos de tiempo. Por el contrario, si las diferencias también se encontraran en el grupo de pacientes sin diabetes, en el que no se espera dife-

rencias clínicamente relevantes en el control glucémico en ambos períodos de tiempo, las diferencias encontradas no se podrían atribuir al control glucémico.

En el estudio se ha comprobado una menor tasa de rechazo del injerto en el grupo de pacientes con diabetes sometidos a trasplante hepático en los años 2010/2011, en los cuales se aplicó un protocolo de control intensivo de la glucemia, en comparación con el grupo de pacientes con diabetes sometidos a trasplante hepático en los años 2005/2006, en los cuales se aplicó un protocolo de control convencional de la glucemia. La menor tasa de rechazo se ha comprobado sólo en los pacientes con diabetes, y no en los pacientes sin diabetes. Por ello, el efecto beneficioso observado se puede atribuir al protocolo de control intensivo de la glucemia, dado que, como se ha explicado más arriba, este protocolo se aplica principalmente en pacientes con diabetes. Si, al contrario, la diferencia también se hubiera observado en los pacientes sin diabetes, la diferencia en la tasa de rechazo no se hubiera podido atribuir al protocolo intensivo de la glucemia, pues la hiperglucemia de estrés que pueda ocurrir durante la hospitalización en los pacientes sin diabetes, no se espera que sea muy diferente si se aplica un protocolo de control intensivo o un protocolo de control convencional de la glucemia.

La menor tasa de rechazo se mostró a los 3 meses tras el trasplante, y permaneció tras 5 años de seguimiento.

El análisis de supervivencia del injerto mostró un beneficio estadísticamente significativo a los 3 meses del trasplante en el grupo en el que se aplicó el protocolo de tratamiento intensivo, pero la significación estadística se perdió a los 5 años. Esto se debió probablemente a que la influencia del tratamiento glucémico intensivo inicial durante la estancia hospitalaria disminuyó con el tiempo.

Al contrario que en otras patologías, existen pocos estudios que analicen el impacto del control glucémico en la morbimortalidad tras el trasplante hepático. La mayoría de estos estudios analizan la asociación entre hiperglucemia y los resultados de distintas variables. En estos estudios, la diabetes o la hiperglucemia se ha asociado a menor supervivencia²⁵⁹, mayor tasa de infecciones sistémicas^{271,272}, y mayor tasa de infección en la herida quirúrgica²⁷³. Wallia y colaboradores estudiaron la asociación entre los niveles de glucemia y la tasa de rechazo del injerto²⁷⁴. Hicieron un análisis retrospectivo

vo de 113 pacientes sometidos a trasplante hepático y 31 pacientes sometidos a trasplante renal desde febrero de 2002 a julio de 2007, con un seguimiento de 1 año. Los niveles de glucemia menores a 200 mg/dL se asociaron a menor tasa de rechazo del injerto (OR = 0,055; IC 95% [0,015, 0,200]; $p < 0,001$). Otras variables como la tasa de infecciones, rehospitalización o la supervivencia de los pacientes no fueron diferentes entre los pacientes con glucemias menores o mayores a 200 mg/dL.

Estos estudios simplemente ponen en evidencia que la hiperglucemia durante la estancia hospitalaria se asocia a mayor morbilidad en los pacientes sometidos a trasplante hepático, pero no estudian si un protocolo o una intervención activa para mejorar el control glucémico durante la estancia hospitalaria mejora la morbilidad del paciente.

Hay unos pocos estudios que sí han estudiado el impacto del control estricto de la glucemia en el paciente sometido a trasplante hepático. Hsaiky y colaboradores analizaron retrospectivamente el impacto del control intensivo de la glucemia en 100 pacientes sometidos a trasplante hepático. Los resultados los publicaron en dos abstracts, en 2007 y 2008, respectivamente^{275,276}. Ellos compararon retrospectivamente un grupo de 50 pacientes con un régimen basado en escala móvil, cuyo objetivo glucémico era conseguir niveles de glucemia por debajo de 180 mg/dl, con un grupo de 50 pacientes con un régimen de tratamiento intensivo, con objetivos glucémicos entre 80 y 110 mg/dl. En este estudio fue llamativo que el objetivo glucémico del grupo intensivo sólo se consiguió en el 24% de los pacientes, pero igualmente el estudio demostró una reducción estadísticamente significativa del 15% en infecciones, del 9% en la tasa de rechazos, así como menores necesidades de requerimientos de transfusiones. No hubo diferencias significativas en la mortalidad durante la estancia hospitalaria. Por otro lado, Keegan y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo que, aunque con menor número de pacientes y menor tiempo de seguimiento, tuvo un diseño similar al realizado en este trabajo. En el estudio de Keegan se comparó a 77 pacientes sometidos a trasplante hepático en el 2007, en los que se realizó un control estricto de la glucemia, con 84 pacientes sometidos a trasplante hepático en el 2003, en los que se utilizó una terapia con insulina convencional (menos estricta) para el control de la glucemia²⁷⁷. No encontraron diferencias en la mortalidad ni en la incidencia de rechazo del injerto al comparar ambos grupos.

Discusión

La diferencia de los resultados del estudio de Keegan con los resultados encontrados en el presente trabajo, en el que sí se ha encontrado una menor tasa de rechazo del injerto, puede deberse, por un lado, al menor número de pacientes en el estudio de Keegan; pero, por otro lado, también puede deberse a las diferencias en el diseño. Aunque, como se ha dicho, el diseño de ambos estudios es similar, a diferencia del presente trabajo, en el estudio de Keegan no se diferenciaron pacientes con y sin diabetes. Como se ha explicado antes, la hiperglucemia que puede ocurrir en los pacientes sin diabetes durante la estancia hospitalaria es, generalmente, menos relevante que en los pacientes con diabetes, y las diferencias en las glucemias que se puedan conseguir en los pacientes sin diabetes al utilizar un protocolo de control intensivo o un protocolo de control convencional de la glucemia serán menores que las que pueda haber en los pacientes con diabetes. Por ello, es de esperar que el impacto del control intensivo de la glucemia en diversas variables de morbimortalidad sea mayor en los pacientes con diabetes que en los pacientes sin diabetes. Si, como en el estudio de Keegan, se analizan a los pacientes con diabetes y sin diabetes en el mismo grupo, es posible que el resultado no refleje el impacto real del control intensivo de la glucemia.

El presente estudio se trata de un estudio basado en una comparación con un grupo control histórico retrospectivo. Se decidió este diseño y no un ensayo aleatorizado, por los problemas éticos que pudieran surgir a la hora de plantearse un estudio en el que a un grupo de pacientes se les vaya a ofrecer un mejor tratamiento de la glucemia que a otros. En todo caso, hay que tener en cuenta que, al no tratarse de un estudio aleatorizado, algunas características basales de los pacientes pueden no estar homogéneamente distribuidas. Por lo tanto, se tuvieron en cuenta una serie de potenciales confundidores. Tanto en los pacientes con diabetes como en los pacientes sin diabetes, en el grupo de control intensivo de la glucemia la edad del donante era mayor y el tiempo de isquemia más corto. La diferencia en el resto de variables no fue significativa.

Las variables de morbilidad y mortalidad asociadas con los factores de confusión se estudiaron en un modelo conjunto que incluyó estos factores de confusión. Tras el estudio con este modelo, se observó que las asociaciones siguieron presentes en el modelo con el ajuste para los factores de confusión. Por lo tanto, las conclusiones ex-

traídas del estudio inicial pueden ser consideradas válidas tras el ajuste con los factores de confusión.

Existen varios mecanismos que pueden explicar el incremento de riesgo del rechazo del injerto con la hiperglucemia. La hiperglucemia incrementa la producción de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleuquinas 1, 6 y 12, de moléculas de adhesión y de células dendríticas, y también incrementa la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y II, que pueden aumentar la respuesta inmunológica contra el injerto²⁹⁵⁻²⁹⁸. Además, la hiperglucemia incrementa el daño isquémico^{299,300} y la reacción inflamatoria asociada a la reperfusión, aparentemente mediada por una adhesión exagerada de los leucocitos al endotelio^{301,302}.

La disminución observada en la mortalidad en los pacientes con diabetes no fue estadísticamente significativa, como tampoco lo fue en los estudios de Hsaiky ni de Keeagn. Se ha de considerar que la tasa de mortalidad es relativamente baja, lo que implica que para encontrar diferencias estadísticamente significativas puede ser necesario un tamaño muestral mayor.

La tasa de infecciones que requirieron ingreso al cabo de 5 años tras el trasplante fue mayor en los pacientes con diabetes y disminuyó significativamente en el grupo de protocolo de control intensivo de la glucemia (30,9%) con respecto al grupo de protocolo de control convencional (50,8%). En los pacientes sin diabetes, la tasa de infecciones fue menor en el grupo de protocolo de control intensivo de la glucemia (20,7%) que en el grupo de protocolo convencional (27%), pero esta diferencia no fue significativa. Por lo tanto, la aplicación del protocolo de control intensivo de la glucemia parece contribuir a disminuir la tasa de infecciones, pues se observa una disminución de esta en el grupo de pacientes que se pueden beneficiar más de este tipo de control (los pacientes con diabetes), mientras que en el grupo de pacientes que no se va a beneficiar de ella (los pacientes sin diabetes), no se observa una diferencia significativa de la tasa. El haber encontrado una diferencia significativa en los pacientes con diabetes y no haberla encontrado en los pacientes sin diabetes, hace poco probable que en la

disminución de la tasa de infecciones encontrada en los pacientes con diabetes pueda haber influido otro factor aparte de la aplicación del protocolo intensivo.

En cuanto al control glucémico, como era de esperar, los pacientes con diabetes conocida antes del trasplante tuvieron peor control glucémico durante la hospitalización. Los pacientes del grupo de protocolo intensivo de la glucemia tuvieron mejor control glucémico que los pacientes del grupo de protocolo convencional de la glucemia. La dosis de insulina requerida en los pacientes con diabetes fue mayor durante el período de aplicación del control intensivo de la glucemia que durante el período de control convencional. La dosis de insulina requerida en los pacientes sin diabetes fue menor que en los pacientes con diabetes. Además, en los pacientes sin diabetes también fue menor la diferencia de insulina requerida en ambos períodos de tiempo (control intensivo frente a convencional). Hay que tener en cuenta, sin embargo, que existe un posible sesgo en la recolección de la insulina requerida en el grupo histórico de protocolo convencional (años 2005/2006), dado que la recolección de los datos sobre la insulina requerida puede que no fuese tan rigurosa como en el grupo de protocolo intensivo (años 2010/2011).

En el protocolo de control intensivo, los objetivos de control glucémico fueron más razonables que en los protocolos de control intensivo de otros estudios. De esta manera, el número de hipoglucemias leves y graves fue relativamente bajo. De todas formas, como también era de esperar, el número de hipoglucemias, tanto leves como graves, fue mayor en el grupo de protocolo de control glucémico intensivo que en el grupo de control convencional. Sin embargo, también existe un posible sesgo en la recolección de los datos de hipoglucemia que puede infraestimar el número de hipoglucemias en el grupo histórico de protocolo convencional (años 2005/2006), dado que la recolección de datos sobre hipoglucemias puede que no fuese tan rigurosa como en el grupo de protocolo intensivo (años 2010/2011).

En resumen, en el presente trabajo se han observado varios hallazgos. Por un lado, al estudiar las características de los pacientes con cirrosis avanzada, se ha confirmado que existe un alto porcentaje de pacientes con diabetes y que, al utilizar para el diagnóstico de la diabetes el test de tolerancia oral a la glucosa, la prevalencia hallada es

mayor que la publicada en otros estudios que sólo se basaban en la glucemia basal o la HbA1c. Esto señala la importancia de estudiar a los pacientes con cirrosis avanzada mediante el test de tolerancia oral a la glucosa, pues, en caso contrario, un alto porcentaje de diabetes puede pasar inadvertida.

En el estudio también se ha observado que las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado mejoran tras el trasplante, con una reducción significativa del porcentaje de diabetes. Esta mejoría se debe, probablemente, a una mejoría de la resistencia a la insulina, como se puede observar con la mejoría del índice de sensibilidad a la insulina compuesto tras el trasplante.

En el estudio se han observado como factores de riesgo de presentar diabetes en los pacientes con cirrosis el índice de masa corporal y el grado de cirrosis calculado mediante el índice de MELD. La infección por VHC es un factor de riesgo de diabetes en la cirrosis controvertido en otros estudios. En este estudio no se ha asociado a mayor riesgo de diabetes, pero dado que el tamaño de la muestra era pequeño en relación a otros estudios que han analizado el tema, el resultado observado no se ha de tomar como concluyente.

La elección del inhibidor calcineurínico, tacrólimus o ciclosporina, también es otro aspecto controvertido en cuanto al riesgo de desarrollar diabetes tras el trasplante. En este estudio no ha habido diferencias de riesgo de diabetes tras el trasplante con los dos fármacos.

Por otro lado, en el trabajo se ha comprobado que la diabetes conocida antes del trasplante se asocia a mayor riesgo de rechazo del injerto y a mayor riesgo de eventos cardiovasculares tras el trasplante. También se ha observado una tendencia a menor supervivencia, pero no se confirmó en el modelo de regresión de Cox.

Al intentar estudiar si el riesgo de estas complicaciones disminuye al aplicar un control más estricto de la glucemia durante el ingreso correspondiente al momento del trasplante, se ha observado que el grupo de pacientes con diabetes con un protocolo de control estricto de la glucemia se asoció a un menor riesgo de rechazo del injerto y a una menor tasa de infecciones.

El trabajo tiene una serie de limitaciones que conviene comentar. Al analizar las complicaciones asociadas a la diabetes en el seguimiento de los pacientes trasplantados, una limitación del estudio realizado es su naturaleza retrospectiva. Por ello, se tuvieron en cuenta una serie de variables que podían influir en la evolución del trasplante, como la edad, el índice de masa corporal, el grado de cirrosis, la infección por VHC, el tiempo de isquemia y la edad del donante. En este sentido, las asociaciones encontradas siguieron estando presentes de manera significativa tras el estudio con los modelos de regresión logística que incluían estas variables. Otra limitación al estudiar las complicaciones asociadas a la diabetes tras el trasplante, es que en el diagnóstico de diabetes en la serie retrospectiva de los años 2005 y 2006 no se utilizó el test de tolerancia oral a la glucosa. Como se ha comprobado al estudiar las características del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con cirrosis, un porcentaje significativo de pacientes se queda sin diagnosticar si no se utiliza este test y su estudio podría haber modificado los hallazgos encontrados. En este sentido, sería interesante en estudios futuros poder comparar la evolución tras el trasplante de los pacientes que cumplen criterios de diabetes por glucemia basal, con la de aquellos pacientes que sólo cumplen criterios de diabetes según la glucemia a las dos horas del test de tolerancia oral de glucosa.

Al estudiar si un protocolo de control estricto de la glucemia durante el ingreso tras el trasplante se asocia a un impacto beneficioso en la evolución del paciente, la principal limitación también fue su naturaleza retrospectiva y que se utilizara un grupo histórico como grupo control. De todas formas, un ensayo aleatorizado en el que se previera un beneficio únicamente en un grupo de los pacientes hubiera sido difícil de justificar. En los grupos comparados se encontraron algunas diferencias en las características basales (edad del donante y tiempo de isquemia), lo que puede causar sesgos en el estudio. Se intentó dar mayor validez a los resultados observados al comparar las variables, por un lado en pacientes con diabetes y, por otro en pacientes sin diabetes, y atribuir las diferencias encontradas al protocolo de control estricto de la glucemia cuando las diferencias se encontraran únicamente en los pacientes con diabetes. Además, las variables de estudio también se analizaron en un modelo conjunto con otros factores de confusión. En todo caso, estas limitaciones impiden que se pueda concluir una relación

causal en cuanto al menor porcentaje de rechazo del injerto observado en el grupo de pacientes con diabetes con protocolo de control estricto de la glucemia, y no se puede dar una respuesta definitiva con respecto al beneficio del control estricto de la glucemia durante el ingreso tras el trasplante. Pero el estudio es igualmente relevante pues son pocos los estudios focalizados en estudiar el beneficio del control intensivo de la glucemia en los pacientes sometidos a trasplante hepático, y puede añadir alguna información adicional interesante a los estudios realizados, y proporcionar un argumento a favor de un control razonablemente estricto de la glucemia en este tipo de pacientes.

CONCLUSIONES

1. Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado son muy prevalentes en pacientes con cirrosis avanzada, afectando al 89,5% de los pacientes, con una prevalencia de diabetes del 74,4%.
2. Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con cirrosis son frecuentemente infradiagnosticadas si no se utilizan test de tolerancia oral a la glucosa. La simple determinación de glucemia en ayunas o de la HbA1c dejan sin diagnosticar un 71,6% de los pacientes con diabetes.
3. El trasplante tiene un impacto favorable en las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, con una disminución del 22,4% de la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y una disminución del 33,9% de la prevalencia de diabetes.
4. La diabetes conocida antes del trasplante tiene un impacto negativo en la evolución del injerto hepático, con un aumento de la tasa de rechazo del injerto del 31,4% en los pacientes con diabetes.
5. La diabetes conocida antes del trasplante se asocia a mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en la evolución tras el trasplante, con un aumento del 15,5% de la tasa de eventos cardiovasculares.
6. En nuestro estudio, el control intensificado de la glucemia en los pacientes con diabetes durante el ingreso tras el trasplante hepático se asoció a menor tasa de rechazo del injerto. La tasa de rechazo fue a los 3 meses un 21% y a los 5 años un 17,9% menor en los pacientes con diabetes con protocolo de control intensificado de la glucemia que en los pacientes con diabetes con protocolo de control convencional de la glucemia.
7. En nuestro estudio el control intensificado de la glucemia en los pacientes con diabetes durante el ingreso tras el trasplante hepático se asoció a menor tasa de infecciones que requirieron ingreso. La tasa de infecciones que requirieron ingreso fue menor (30,9% frente 50,8%) en los pacientes con diabetes con protocolo de control intensificado de la glucemia que en los pacientes con diabetes con protocolo de control convencional de la glucemia.
8. En nuestro estudio el mayor grado de cirrosis según la escala MELD y el mayor IMC se asociaron a mayor riesgo de diabetes.
9. En nuestro estudio la infección por VHC no se asoció a mayor riesgo de diabetes.
10. En nuestro estudio la pauta inmunosupresora con tacrólimus o con ciclosporina no se asoció a mayor riesgo de diabetes tras el trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein DS. Physiology of the adrenal medulla and the sympathetic nervous system. In: Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ (Eds.). Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: JB Lippincott, 1990: 668-676.
2. Ruderman NB, Myers, Jr. MG, Chipkin SR, Tornheim K. Hormone-Fuel Interrelationships: Fed State, Starvation, and Diabetes Mellitus. In: C. R. Kahn, G. C. Weir (Eds.), Joslin's Diabetes Mellitus (14th edition). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005: 127-144.
3. Ross BD, Hems R, Krebs HA. The rate of gluconeogenesis from various precursors in the perfused rat liver. *Biochem J.* 1967;102_942-951.
4. Ruderman NB. Muscle amino acid metabolism and gluconeogenesis. *Annu Rev Med.* 1975;26:245-258
5. Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KG. Basal and 14-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia.* 1987;30:16-21
6. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest.* 1988;81:442-448
7. Goodner CJ, Walike BC, Koerker DJ, Ensinnck JW, Brown AC, Chideckel EW, Palmer J, Kalnasy L. Insulin, glucagon and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys. *Science.* 1977;195:177-179
8. Ferrannini E, Pilo A. Pattern of insulin delivery after intravenous glucose injection in man and its relation to plasma glucose disappearance. *J Clin Invest.* 1979;64:243-254
9. McCulloch DK, Bingley PJ, Colman PG, Jackson RA, Gale EA. Comparison of bolus and infusion protocols for determining acute insulin response to intravenous glucose in normal humans. The ICARUS Group. Islet Cell Antibody Register User's Study. *Diabetes Care.* 1993;16:911-915
10. Shapiro ET, Tillil H, Miller MA, Frank BH, Galloway JA, Rubenstein AH, Polonsky KS. Insulin secretion and clearance: comparison after oral and intravenous glucose. *Diabetes.* 1987;36:1365-1371

Bibliografía

11. Samols E , Marri G, Marks V. Promotion of insulin secretion by glucagon. *Lancet*.1965;2:415-516
12. Alberti KG, Christensen NJ, Christensen SE, Hansep AP, Iversen J, Lundbaek K, Seyer-Hansen K, Orskov H. Inhibition of insulin secretion by somatostatina. *Lancet*.1973;2:1299-1301
13. Woods SC, Porte D Jr. Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol Rev*.1974;54:596-619
14. Porte D Jr, Girardier L, Seydoux J, Kanazawa Y, Posternak J. Neural regulation of insulin secretion in the dog. *J Clin Invest*. 1973;52:210-214
15. Roy MW, Lee KC, Jones MS, Miller RE. Neural control of pancreatic insulin and somatostatina secretion. *Endocrinology*.1984;115:770-775
16. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med*.1991;325:938-948
17. Rubinstein H, Zimmet P. Phosphate, wealth and health in Nauru: a study of lifestyle change. *Brolga: Gundaroo*.1993.
18. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab Rev*.1990;6:1-27
19. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature*.2003;423:599-602
20. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, Gorden P. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)*.2004;83:209-222
21. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med*.2000;160:2050-2056
22. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*.2000;102:42-47
23. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*.1995;270:26746-26749

24. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*.2003;361:226-228
25. Barzilai N, Wang J, Massilon D, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest*.1997;100:3105-3110
26. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity and type 2 diabetes. *Lancet*.2002;359:46-47
27. Cefalu WT, Wang ZQ, Werbel S, Bell-Farrow A, Crouse JR 3rd, Hinson WH, Terry JG, Anderson R. Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. *Metabolism*.1995;44:954-959
28. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, DiPietro L, Cline GW, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*.2003;300:1140-1142
29. DeFronzo RA. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med*.1997;50:191-197
30. Barret-Connor EL. Obesity, atherosclerosis and coronary artery disease. *Ann Intern Med*.1985;103:1010-1019
31. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique. A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*.1979;237:E214-E223
32. Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes*.1981;30:387-392
33. Bergman RN, Fiengood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity *in vivo*. *Endocrin Reviews*.1985;6:45-86
34. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*.1985;28:412-419
35. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the

Bibliografía

- glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*.2000;23:57-63
36. McAuley KA, Mann JL, Chase JG, Lotz TF, Shaw GM. Point: HOMA –satisfactory for the time being. HOMA: the best bet for the simple determination of insulin sensitivity, until something better comes along. *Diabetes Care*.2007;30:2411-2413
 37. Ascaso JF, Merchante A, Lorente RI, Real JT, Martínez-Valls J, Carmena R. A study of insulin resistance, using the minimal model, in non-diabetic familial combined hyperlipidemic patients. *Metabolism*.1998;47:508-513
 38. Phillips D, Clark P, Hales C, Osmond C. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabetic Med*.1994;11:286-292
 39. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity índices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*.1999;22:1462-1470
 40. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. *Med Clin*.2001;117:530-533
 41. Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*.1996;19:1138-1141
 42. Kashiwabara H, Inaba M, Maruno Y, Morita T, Awata T, Negishi K, Litaka M, Katayama S. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and Homa's index predict subsequent development of hypertension. *J Hypertens*.2000;18:83-88
 43. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*.2000;85:2402-2410

44. Nolan JJ, Færch K. Estimating insulin sensitivity and beta cell function: perspectives from modern pandemics of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*.2012;55:2863-2867
45. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*.2000;23:295-301
46. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*.2007;356(3):213-215
47. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus (1980). Second Report. WHO Technical Report Series No. 649, WHO, Geneva.
48. International Diabetes Federation Triennial Report (1991-1994) and Directory. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation;1994.
49. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, Sixth Edition.2013.Brussels, Belgium;2013.
50. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*.2004;27:1047-1053
51. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, Second Edition.2003.Brussels, Belgium;2003.
52. Valdes S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin (Barc)*.2007;129:352-355
53. Franch Nadal J, Álvarez Torrices JC, Álvarez Guisasola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)*.1992;98:607-611
54. Masiá R, Sala J, Rohlf I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J, investigadores del estudio REGICOR. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: Estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*.2004;57:261-264
55. Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadórñiga FJ. Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias, España. *Rev Clin Esp*.2002;202:421-427
56. Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suarez V, Bosch E, Carrillo A, Nóvoa FJ. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain):

Bibliografía

- prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med.*2006;23(2):148-155
57. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Ríos M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.*2012;55:88-93
 58. Pallardo Peinado LF, Matute JL. La morbilidad diabética conocida en la población rural de España. *Rev Clin Esp.*1965;99:357-370
 59. Pallardo Sánchez LF, Ferre C, Puertas L, Pallardo Peinado LF, Matute JL. Prevalencia de morbilidad diabética conocida en la población rural española. *Rev Clin Esp.*1980;159:243-249
 60. Encuesta de Salud de la Comunitat Valenciana 1990-1991. Edit Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana, 1993
 61. Pallarés V, Piñón F, Diago JL. Diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular mayores en una población del Mediterráneo español. Estudio Buriñana.2003
 62. Gianani R, Eisenbarth GS. The stages of type 1^a diabetes: 2005. *Immunol Rev.*2005;204:232-249
 63. Onengut-Gumuscu S, Concannon P. The genetics of type 1 diabetes: lessons learned and future challenges. *J Autoimmun.*2005;25:Suppl:34-39
 64. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ.*2004;328:750-754
 65. Bennett PH, Knowler WC. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. In: C. R. Kahn, G. C. Weir (Eds.), *Joslin's Diabetes Mellitus* (14th edition). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005: 331-339
 66. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.*1985;61:917-925

67. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care*.1993;16:157-177
68. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Spiegelman D, Manson JE. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JA-MA*.1997;278(13):1078-1083
69. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*.2014;37(Suppl 1):S14-S80
70. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*.1993;329:977-986
71. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*.2000;342:381-389
72. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*.2006;29:340-344
73. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*.1995;28:103-117
74. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*.1998;352:854-865
75. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and

Bibliografía

- risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*.1998;352:837-853
76. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*.2008;359:1577-1589
 77. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F;ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*.2008;358(24):2560-2572
 78. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Haward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*.2009;360(2):129-139
 79. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwert B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet*.2010;376(9739):419-430
 80. Duckworth WC, Abaira C, Moritz TE, Davis SN, Emanuele N, Goldman S, Hayward R, Huang GD, Marks JB, Reaven PD, Reda DJ, Warren SR, Zieve FJ; Investigators of the VADT. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. *J Diabetes Complications*.2011;25(6):355-361
 81. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, Emanuele N, Kayshap M, Marks J, Mudaliar S, Harsha Rao R, Shah JH, Goldman S, Reda DJ, McCarren M, Abaira C, Duckworth W; Veterans Affairs Diabetes Trial. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease

- events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes*.2009;58(1):2642-2648
82. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. *Diabetes Care*.2004;27:553-591
83. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med*.1995;98:75-84
84. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*.2001;15:533-551
85. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*.2001;17(1):107-124
86. Saberi F, Heyland D, Lam M, Rapson D, Jeejeebhoy K. Prevalence, incidence, and clinical resolution of insulin resistance in critically ill patients: an observational study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.2008;32(3):227-235
87. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, Gomis de Bárbara R, Palma Gamiz JL, Puig Domingo M, Sánchez Rodríguez A. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)*.2009;132:465-475
88. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care*.1998;21:246-249
89. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*.2012;97:16-38
90. Carreño Hernández MC, Sabán Ruiz, Fernández Ballesteros A, Bustamante Fermose A, García Polo I, Guillén Camargo V, López Rodríguez M, Sánchez Ramos JA. Manejo del paciente diabético hospitalizado. *An Med Interna*.2005;22:339-348
91. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*.2002;359:2140-2144

Bibliografía

92. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care*.2004;27:2616-2621
93. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*.2000;355:773-778
94. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*.2001;32:2426-2432
95. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*.2009;37:3001-3009
96. Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, Wang Y, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation*.2009;119:1899-1907
97. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*.2005;111:3078-3086
98. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*.2002;87:978-982
99. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, Jones PW. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*;61:284-289
100. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*;28:810-815
101. McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care*.2003;26:1518-1524

102. Pomposelli JJ, Baxter 3rd JK, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistrrian BR. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.*1998;22:77-81
103. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Eng J Med.* 2006;355:1903-1922
104. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.*1995;26:57-65
105. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Eng J Med;*2001;345:1359-1367
106. ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Diabetes Care.*2006;29:1955-1962
107. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.*2006;354:449-461
108. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Nantanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (Sep-Net). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.*2008;358:125-139
109. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.*2008;300:933-944
110. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.*2009;360:1283-1297
111. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Masoudi FA, Marso SP, Spertus JA. Glucometrics in patients hospitalized with acute

Bibliografía

- myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation*.2008;117:1018-1027
112. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhailwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*.2009;180:821-827
113. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*.2009;32:1119-1131
114. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*.1978;31:395-414
115. García Buey L, González Mateos F, Moreno-Otero R. Cirrosis hepática. *Medicine*.2012;11:625-633
116. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am*.2009;93:787-799
117. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, Colombo M, delarocque-Astagneau E, Dusheiko G, Esmat G, Esteban R, Goldberg D, Gore C, Lok AS, Manns M, Marcellin P, Papatheodoridis G, Peterle A, Prati D, Piorkowsky N, Rizzetto M, Roudot-Thoraval F, Soriano V, Thomas HC, Thursz M, Valla D, van Damme P, Veldhuijzen IK, Wedemeyer H, Wiessing L, Zanetti AR, Janssen HL. *J Viral Hepat*.2011;Suppl1:1-16
118. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*.2012;57:399-420
119. Sanyal AJ, Banas C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Heuman D, Coterrel A, Fisher RA, Contos MJ, Mills AS. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*.2006;43:682-689
120. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcore EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*.2009;50:291-308

121. Vera M, Nieto N. Hepatic stellate cells and alcoholic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*.2006;98:674-684
122. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*.2006;44:217-231
123. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*.1964;1:1-85
124. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*.1973;60:646-649
125. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*.1987;660-664
126. Vargas V, Ortiz M. Modelos pronósticos en la cirrosis hepática. El modelo MELD. *Gastroenterol Hepatol*.2003;26:257-259
127. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank P, Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*.2000;31:864-871
128. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*.2003;124:91-96
129. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis*.20008;28:142-152
130. Ostapowicz G, Fonatana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Samuel G, Resich J, Lee WM, U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Ann Intern Med*.2002;137:947-954
131. Vacca A, Felli MP, Farina AR, Martinotti S, Maroder M, Screpanti I, Meco D, Petrangeli E, Frati L, Gulino A. Glucocorticoid receptor-mediated suppression of the interleukin 2 gene expression through impairment of the cooperativity between nuclear factor of activated T cells and AP-1 enhancer elements. *J Exp Med*.1992;175:637-646

Bibliografia

132. Ray A, LaForge KS, Sehgal PB. On the mechanism for efficient repression of the interleukin-6 promoter by glucocorticoids: enhancer, TATA box, and RNA start site (Inr motif) occlusion. *Mol Cell Biol.*1990;10:5736-5746
133. Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, Lafeber FP, Bijlsma JW. The immune suppressive effect of dexamethasone in rheumatoid arthritis is accompanied by upregulation of interleukin 10 and by differential changes in interferón gamma and interleukin 4 production. *Ann Rheum Dis.*1999;58:49-54
134. Henry SD, Metselaar HJ, Van Kijck J, Tilanus HW, Van Der Laan LJ. Impact of steroids on hepatitis C virus replication in vivo and in vitro. *Ann N Y Acad Sci.*2007;1110:439-447
135. Kim SS, Peng LF, Lin W, Choe WH, Sakamoto N, Kato N, Ikeda M, Schreiber SL, Chung RT. A cell-based, high-throughput screen for small molecule regulators of hepatitis C virus replication. *Gastroenterology.*2007;132:311-320
136. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporine A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions.*1976;6:468-475
137. Vonderscher J, Meinzer A. Rationale for the development of Sandimmune Neoral. *Transplant Proc.*1994;26:2925-2927
138. Holt DW, Mueller EA, Kovarik JM, Van Bree JB, Kutz K. The pharmacokinetics of Sandimmun Neoral: a new formulation of cyclosporine.1994;26:2935-2939
139. Nakagawa M, Sakamoto N, Enomoto N, Tanabe Y, Kanazawa N, Koyama T, Kurosaki M, Maekawa S, Yamashiro T, Chen CH, Itsui Y, Kakinuma S, Watanabe M. Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporine A. *Biochem Biophys Res Commun.*2004;313:42-47
140. Firpi RJ, Zhu H, Morelli G, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Machicao VI, Cabrera R, Reed AI, Liu C, Nelson DR. *Liver Transpl.*2006;12:51-57
141. Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl.*2007;13:21-29
142. Jonsson CA, Carlsten H. Mycophenolic acid inhibits 5'-monophosphate dehydrogenase and suppresses immunoglobulin and cytokine production of B cells. *Int Immunopharmacol.*2003;3:31-37

143. Mueller XM. Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: Immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. *Ann Thorac Surg.*2004;77:354-362
144. Germani G, Pleguezuelo M, Villamil F, Vaghjiani S, Tsochatzis E, Andreana L, Burroughs AK. Azathioprine in liver transplantation: a reevaluation of its use and a comparison with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant.*2009;9:1725-1731
145. Fulton B, Markham A. Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs.*1996;51:278-298
146. Dumont FJ. Everolimus Novartis. *Curr Opin Investig Drugs.*2001;2:1220-1234
147. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green G, Ruiz P, Manten E, Safdar K, O'Brien C, Tzakis AG. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation.*2004;78:264-268
148. Gurk-Turner C, Manitpisitkul W, Cooper M. A comprehensive review of everolimus clinical reports: a new mammalian target of rapamycin inhibitor. *Transplantation.*2012;94:659-668
149. Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M, Meeberg GA, Blitz M, Ma MM, Wong WW, Gutfreund K, Mason AL, Jewell LD, Shapiro AM, Bain VG, Bigam DL. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.*2004;10:1301-1311
150. Ramirez CB, Bozdin A, Frank A, Maley W, Doria C. Optimizing use of basiliximab in liver transplantation. *Transplant Research and Risk Management.*2010;2:1-10
151. Johnston DG, Albert KG, Faber OK, Binder C. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: diminished degradation or hypersecretion? *Lancet.*1997;1:10-13
152. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol.*1989;8:107-114
153. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology.*1994;20:119-125
154. Müller MJ, Pirlich M, Balks HJ, Selberg O. Glucose intolerance in liver cirrhosis: role of hepatic and non-hepatic influences. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.*1994;32:749-758
155. Müller MJ, Willmann O, Rieger A, Fenk A, Selberg O, Lautz HU, Bürger M, Balks HJ, von zur Mühlen A, Schmidt FW. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology.*1992;102:2033-2041

Bibliografía

156. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology*.1994;19:616-627
157. Riggio O, Merli M, Leonetti F, Giovannetti P, Foniciello M, Folino S, Tamburrano G, Capocaccia L. Impaired nonoxidative glucose metabolism in patients with liver cirrhosis: effects of two insulin doses. *Metabolism*.1997;46:840-843
158. Kruszynska Y, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin insensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology*.1991;14:103-111
159. Proietto J, Nankervis A, Aitken P, Dudley FJ, Caruso G, Alford FP. Insulin resistance in cirrhosis: evidence for a post-receptor defect. *Clin Endocrinol*.1984;21:677-688
160. Taylor R, Heine RJ, Collins J, James OF, Alberti KG. Insulin action in cirrhosis. *Hepatology*.1985;5(1):64-71
161. Petrides AS, Groop L, Riely CA, De Fronzo RA. Effect of physiologic hyperinsulinemia on glucose and lipid metabolism in cirrhosis. *J Clin Invest*.1991;88:561-570
162. Muller MJ, Fenk A, Lautz HU, Selberg O, Canzler H, Balks H, von zur Muhlen A, Schmidt E, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate metabolism in ethanol induced liver cirrhosis. *Am J Physiol*.1991;260:E338-E344
163. Selberg O, Burchert W, van den Hoff J, Meyer GJ, Hundeshagen H, Radoch E, Balks HJ, Müller MJ. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *J Clin Invest*.1993;91:1897-1902
164. Proietto J, Alford FP, Dudley FJ. The mechanism of the carbohydrate intolerance of cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab*.1980;5:1030-1036
165. Goswami A, Bhargava N, Dadhich S, Kulamarva G. Insulin resistance in euglycemic cirrhosis. *Ann Gastroenterol*.2014;27:237-243
166. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*.1999;81(21):2005-2012
167. Cacciatore L, Cozzolino G, Giardina MG, De Marco F, Sacca L, Esposito P, Francica G, Lonardo A, Matarazzo M, Varriale A. Abnormalities of glucose metabolism induced by liver cirrhosis and glycosylated hemoglobin levels in chronic liver disease. *Diabetes Res*.1988; 7: 185-188
168. Nomura Y, Nanjo K, Miyano M, Kikuoka H, Kuriyama S, Maeda M, Miyamura K. Hemoglobin A1 in cirrhosis of the liver. *Diabetes Res*.1989; 11: 177-180

169. Jiao Y, Okumiya T, Saibara T, Park K, Sasaki M. Abnormally decreased HbA1c can be assessed with erythrocyte creatine in patients with shortened erythrocyte age. *Diabetes Care*.1998; 21: 1732-1735
170. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudzack RJ. Glycosylated hemoglobin (GHb): an index of red cell survival. *Blood*.1982;59:1348-1350
171. Starkman HS, Wacks M, Soeldner JS, Kim A. Effect of acute blood loss on glycosylated hemoglobin determinations in normal subjects. *Diabetes Care*.1983;6:291-294
172. Lahousen T, Hegenbarth K, Ille R, Lipp RW, Krause R, Little RR, Schnedl WJ. Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World J Gastroenterol*.2004;10(15):2284-2286
173. Schnedl WJ, Wallner SJ, Piswanger C, Krause R, Lipp RW. Glycated hemoglobin and liver disease in diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr*.2005;155:411-415
174. Trenti T, Cristani A, Cioni G, Pentore R, Mussini C, Ventura E. Fructosamine and glycated hemoglobin as indices of glycemic control in patients with liver cirrhosis. *Ric Clin Lab*.1990;20:261-267
175. Tessari P, Barazzoni R, Kiwanuka E, Davanzo G, De Pergola G, Orlando R, Vettore M, Zanetti M. Impairment of albumin and whole body postprandial protein synthesis in compensated liver cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.2002;282:E304-311
176. Sebekova K, Kupcova V, Schinzel R, Heiland A. Markedly elevated levels of plasma advanced glycation end products in patients with liver cirrhosis-amelioration by liver transplantation. *J Hepatol*.2002;36:66-71
177. Yamagishi S, Ohta M. Serum 1,5-anhydro-D-glucitol levels in liver cirrhosis. *Acta Diabetol*.1998;35:65-66
178. Shibayama M, Oba N, Senda Y, Nishibu M, Hashimoto T. Clinical evaluation of serum 1,5AG levels in patients with liver cirrhosis. *Rinsho Byori*.1997;45(12):1187-1190
179. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, Taniguchi E, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Baba S, Koga H, Kumashiro R, Ueno T, Ogata H, Yoshimura A, Sata M. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol*. 2004;165:1499-1508
180. Paziienza V, Clément S, Pugnale P, Conzelman S, Foti M, Mangia A, Negro F. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology*.2007;45:1164-1171

Bibliografía

181. Bose SK, Shrivastava S, Meyer K, Ray RB. Hepatitis C virus activates the mTOR/S6K1 signaling pathway in inhibiting IRS-1 function for insulin resistance. *J Virol.* 2012;86:6315-6322
182. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology.* 2004;126:840-848
183. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol.* 1994;21:1135-1139
184. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1999;30:1059-1063
185. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, Sobesky R, Martinot-Peignox M, Maylin S, Nicolas-Chanoine MH, Paradis V, Vidaud M, Valla D, Bedossa P, Marcellin P. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008;134:416-423
186. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, Marmo R, Bruno F, Villani MR, Cascavilla I, Fantasia L, Andriulli A. HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2363-2367
187. Papatheorodidis GV, Chrysanthos N, Sawas S, Sevastianos V, Kafiri G, Petraki, Manesis EK. Diabetes mellitus in chronic hepatitis B and C: prevalence and potential association with the extent of liver fibrosis. *J Viral Hepat.* 2006;13:303-310
188. Chehadeh W, Abdella N, Ben-Nakhi A, Al-Arouj M, Al-Nakib W. Risk factors for the development of diabetes mellitus in chronic hepatitis C virus genotype 4 infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:42-48
189. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2008;49:831-844
190. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1642-1651
191. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, Szklo M, Thomas DL. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003;38:50-56

192. Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol.*2007;166:196-203
193. Behrendt CE. Re: "hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study". *Am J Epidemiol.*2008;167:751
194. Montenegro L, De Michina A, Misciagna G, Guerra V, Di Leo A. Virus C hepatitis and type 2 diabetes: a cohort study in southern Italy. *Am J Gastroenterol.*2013;108:1108-1111
195. Ruhl CE, Menke A, Cowie CC, Everhart JE. Relationship of hepatitis C virus infection with diabetes in the U.S. population. *Hepatology.*2014;60:1139-1149
196. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and screening. *Semin Liver Dis.*2010;30:3-16
197. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.*2012;379:1245-1255
198. Facciorusso A. The influence of diabetes in the pathogenesis and the clinical course of hepatocellular carcinoma: recent findings and new perspectives. *Curr Diabetes Rev.*2013;9:382-386
199. He G, Karin M. NF- κ B and STAT3 – key players in liver inflammation and cancer. *Cell Res.*2011;21:159-168
200. He G, Dhar D, Nakagawa H, Font-Burgada J, Ogata H, Jiang Y, Shalapour S, Seki E, Yost SE, Jepsen K, Frazer KA, Harismendy O, Hatzia Apostolou M, Iliopoulos D, Suetsugu A, Hoffman RM, Tateishi R, Koke K, Karin M. Identification of liver cancer progenitors whose malignant progression depends on autocrine IL-6 signaling. *Cell.*2013;155:384-396
201. Liu CY, Feng GS. NCOA5, a molecular link between type 2 diabetes and liver cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr.*2014;3:106-108
202. Gao S, Li A, Liu F, Chen F, Williams M, Zhang C, Kelley Z, Wu CL, Luo R, Xiao H. NCOA5 haploinsufficiency results in glucose intolerance and subsequent hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell.*2013;24:725-737
203. Cariani E, Seurin D, Lasserre C, Franco D, Binoux M, Brechot C. Expression of insulin-like growth factor II (IGF-II) in human primary liver cancer: mRNA and protein analysis. *J Hepatol.*1990;11:226–231
204. Livingstone C, Borai A. Insulin-like growth factor-II: its role in metabolic and endocrine disease. *Clin Endocrinol (Oxf).*2014;80:773-781
205. Pageaux GP, Faure S, Bouyabrine H, Bismuth M, Assenat E. Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transpl.*2009;Suppl 2:S79-S82

Bibliografía

206. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, Tolkoff-Rubin N, Pascual M. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplantation recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation*.2001;72:1066-1072
207. Khalili M, Lim JW, Bass N. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl*.2004;10:349-355
208. Krentz AJ, Dimitrewski J, Mayer D, McMaster P, Buckels J, Dousset B, Cramb R, Smith JM, Nattrass M. Postoperative glucose metabolism in liver transplant recipients. A two-year prospective randomized study of cyclosporine versus FK506. *Transplantation*.1994;57(11):1666-1669
209. Luzi L, Perseghin G, Regalia E, Sereni LP, Battezzati A, Baratti D, Bianchi E, Terruzzi I, Hilden H, Groop LC, Pulvirenti A, Taskinen MR, Gennari L, Mazzaferro V. Metabolic effects of liver transplantation in cirrhotic patients. *J Clin Invest*.1997;99(4):692-700
210. Lankarani KB, Eshraghian A, Nikeghbalian S, Janghorban P, Malek-Hosseini SA. New onset diabetes and impaired fasting glucose after liver transplant: risk analysis and the impact of tacrolimus dose. *Exp Clin Transplant*.2014;12:46-51
211. Anderson AL, Lewis DA, Steinke DT, Ranjan D, Smith KM, Clifford TM. Effects of hyperglycemia on the development of new-onset diabetes after liver transplantation. *Prog Transplant*.2009;19:298-303
212. Maskey R. New-onset diabetes after transplant (NODAT). *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*.2014;12:301-305
213. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, Bahr MJ, Pirlich M, Burchert W, Müller MJ, Manns MP, Böker KH. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl*.2004;10:1030-1040
214. Merli M, Leonetti F, Riggio O, Valeriano V, Ribaud MC, Strati F, Tisone G, Casciani CU, Capocaccia L. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999;30:649-654
215. Schneiter P, Gillet M, Chioléro R, Jéquier E, Mosimann F, Temler E, Téta D, Matter M, Wauters Jp, Tappy L. Mechanisms of postprandial hyperglycemia in liver transplant recipients: comparison of liver transplant patients with kidney transplant patients and healthy controls. *Diabetes metab* 2000;26:51-56
216. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose metabolism in cirrhosis: A review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Rev*.1989;5:691-709

217. Kim SH, Kim JM, Lee KA, Park TS, Baek HS, Yu HC, Jin HY. Effect of liver transplantation on glucose levels in patients with prediabetes or type 2 diabetes. *Transplant Proc.*2014;46:225-229
218. Tabasco-Minghillan J, Miele L, Carroll P, Gavaler J, Van Thiel DH, Starzl TE. Insulin requirements after liver transplantation and FK-506 immunosuppression. *Transplantation.*1993;56:862-867
219. Vlaeminck-Guillem V, Guillem P, Dequiedt P, Pruvot FR, Fontaine P. Liver transplantation eliminates insulin needs of a diabetic patient. *Diabetes Metab.*2000;26:493-496
220. Pallayova M, Wilson V, John R, Taheri S. Diabetes improvement and potential remission in a liver transplant recipient treated with tacrolimus (Abstract presented at The Endocrine Society's 95th Annual Meeting and Expo, June 15–18, 2013 - San Francisco)
221. Berne R, Levy M. *Fisiología*. 2009. 6ª edición. Elsevier. Madrid, España.
222. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax.*2000;55:603-613
223. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN: Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab.*2011;96:1789-1796
224. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, Brown JP, Cohen A, Kim H. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.*2013;9:30
225. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med.*1994;154:97-101
226. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:175-186
227. Hjelmestaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Egeland T, Stenstrøm J, Fauchald P. Tapering off prednisolone and cyclosporine the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:829–835
228. Hjelmestaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrøm J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation.* 1997;64:979–983
229. Midtvedt K, Hjelmestaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, Jenssen T. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:3233–3239

Bibliografía

230. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation*. 2011;91:334–341
231. Depczynski B, Daly B, Campbell LV, Chisholm DJ, Keogh A. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabet Med*. 2000;17:15–19
232. Rangel EB. Tacrolimus in pancreas transplant: a focus on toxicity, diabetogenic effect and drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10:1585-1605
233. Ippoliti GB, Viganò M. Calcineurin inhibitors and mechanisms that are responsible for the appearance of post-transplant diabetes mellitus. *G Ital Nefrol*. 2003;Suppl 25:S11-S14
234. Menegazzo LA, Ursich MJ, Fukui RT, Rocha DM, Silva ME, Ianhez LE, Sabbaga E, Wajchenberg BL. Mechanism of the diabetogenic action of cyclosporin A. *Horm Metab Res*. 1998;30:663-667
235. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafort L, Haider S, Woodworth TG, Brennan DC. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2003;3:590-598
236. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N; DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. 2007;7:1506-1514
237. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4:583-594
238. Jindal RM, Popescu I, Schwartz ME, Emre S, Boccagni P, Miller CM. Diabetogenicity of FK506 versus cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994;58:370-372
239. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:1110-1115
240. Steinmuller TM, Gräf KJ, Schleicher J, Leder K, Bechstein WO, Mueller AR, Dette K, Schulz E, Neuhaus P. The effect of FK506 versus cyclosporine on glucose and lipid metabolism—a randomized trial. *Transplantation* 1994;58:669-674

241. Deblon N, Bourgoïn L, Veyrat-Durebex C, Peyrou M, Vinciguerra M, Caillon A, Maeder C, Fournier M, Montet X, Rohner-Jeanrenaud F, Foti M. Chronic mTOR inhibition by rapamycin induces muscle insulin resistance despite weight loss in rats. *Br J Pharmacol.*2012;165:2325-2340
242. Barlow AD, Nicholson ML, Herbert TP. Evidence for rapamycin toxicity in pancreatic β -cells and a review of the underlying molecular mechanisms. *Diabetes.*2013;62:2674-2682
243. Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol.*2005;16:3128-3135
244. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Groggel GC, Wrenshall LE, Stevens RB. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. *Transplantation.*2005;15:945-952
245. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.*2008;19:1411-1418
246. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.*2003;3:178-185
247. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183
248. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes.* 1979;28:1039
249. Friedman EA, Shyh TP, Beyer MM, Manis T, Butt KMH. Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol.* 1985;5:196-202
250. Hackman KL, Bailey MJ, Snell GI, Bach LA. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:438-445
251. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation:29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:1073-1086
252. Klingenberg R, Gleissner C, Koch A, Schnabel PA, Sack FU, Zimmermann R, Katus HA, Dengler TJ. Impact of pre-operative diabetes mellitus upon early and late survival after heart transplantation: a possible era effect. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1239-1246

Bibliografía

253. Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB, Jaques BC, Hamilton DH, Jindal RM. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2001;15:89-94
254. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care*. 2002;25:583-592
255. Rocha A, Malheiro J, Martins LS, Fonseca I, Dias L, Pedroso S, Almeida M, Henriques AC. Kidney transplantation in type 2 diabetic patients: a matched survival analysis. *Transplant Proc*. 2013;45:2141-2146
256. Maamoun HA, Soliman AR, Fathy A, Elkhatib M, Shaheen N. Diabetes mellitus as predictor of patient and graft survival after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45:3245-3248
257. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology*. 2001;34:889-895
258. Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation*. 2002;74:1007-1012
259. Samuelson AL, Lee M, Kamal A, Keeffe EB, Ahmed A. Diabetes mellitus increases the risk of mortality following liver transplantation independent of MELD score. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2089-2094
260. Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, Wanless IR, Hemming AW, Croxford R, Greig PD, Lilly LB, Heathcote JE, Levy GA, Cattral MS. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32:87-90
261. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol*. 2000;32:209-217
262. Blanco JJ, Herrero JJ, Quiroga J, Sangro B, Gómez-Manero N, Pardo F, Cienfuegos JA, Prieto J. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: midterm results, survival, and adverse events. *Liver Transpl*. 2001;7:226-233
263. Siegel AB, Lim EA, Wang S, Brubaker W, Rodriguez RD, Goyal A, Jacobson JS, Hershtman DL, Verna EC, Zaretsky J, Halazun K, Dove L, Brown RS Jr, Neugut AI, Kato T, Remotti H, Coppelson YJ, Emond JC. Diabetes, body mass index, and outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation. *Transplantation*. 2012;94:539-543
264. Wahlstrom HE, Cooper J, Gores G, Rosen C, Wiesner R, Krom RA. Survival after liver transplantation in diabetics. *Transplant Proc*. 1991;15:1565-1566

265. Trail KC, Stratta RJ, Larsen JL, Ruby EI, Patil KD, Langnas AN, Donovan JP, Sorrell MF, Zetterman RK, Pillen TJ. Results of liver transplantation in diabetics recipients. *Surgery*. 1993;114:650-656
266. Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol*. 1985;42:661-663
267. Woo J, Lam CW, Kay R, Wong AH, Teoh R, Nicholls MG. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-months morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol*. 1990;47:1174-1177
268. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ*. 1997;314:1303-1306
269. Gore DC, Chinkes D, Heggors J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma*. 2001;51:540-544
270. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1471-1478
271. Hashimoto M, Sugarawa Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Makuuchi M. Bloodstream infection after living donor transplantation. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:509-516
272. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res*. 2007;140:227-233
273. Park C, Hsu C, Neelekanta G, Nourmand H, Braunfeld M, Wray C, Steadman RH, Hu KQ, Cheng RT, Xia VW. Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation. *Transplantation*. 2009;87:1031-1036
274. Wallia A, Parikh ND, Molitch ME, Mahler E, Tian L, Huang JJ, Levitsky J. Posttransplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver allograft rejection. *Transplantation*. 2010;89:222-226
275. Hsaiky LM, Bajjoka IE, Patel D, Aboulijoud MS. Postoperative use of intense insulin therapy in liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(S2):194
276. Hsaiky LM, Bajjoka IE, Patel D, Aboulijoud MS. Postoperative use of intense therapy in liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8(S2):260

Bibliografía

277. Keegan MT, Vrchota JM, Haala PM, Timm JV. Safety and effectiveness of intensive insulin protocol use in post-operative liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2010;42:2617-2624
278. Chlebowski RT, Heber D. Metabolic abnormalities in cancer patients: carbohydrate metabolism. *Surg Clin North Am.* 1986;66:957-968
279. Caufriez A, Reding P, Urbain D, Golstein J, Copinschi G. Insulin-like growth factor I: a good indicator of functional hepatocellular capacity in alcoholic liver cirrhosis. *J Endocrinol Invest.* 1991;14:317-321
280. Knobler H, Schattner A. TNF- α , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad. *QJM.* 2005;98:1-6
281. Perseghin G, Regalia E, Battezzati A, Vergani S, Pulvirenti A, Terruzzi I, Baratti D, Bozzetti F, Mazzaferro V, Luzi L. Regulation of glucose homeostasis in humans with denervated livers. *J Clin Invest.* 1997;100:931-941
282. Scantlebury V, Shapiro R, Fung J, Tzakis A, McCauley J, Jordan M, Jensen C, Hakala T, Simmons R, Starzl TE. New onset of diabetes in FK-506 vs. cyclosporine-treated kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 1991;23:3169
283. Krentz AJ, Dousset B, Mayer D, McMaster P, Buckels J, Cramb R, Smith JM, Natrass M. Metabolic effects of cyclosporine A and FK 506 in liver transplant recipients. *Diabetes.* 1993;42:1753-1759
284. Shields PL, Tang H, Neuberger JM, Gunson BK, McMaster P, Pirenne J. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation. *Transplantation.* 1999;68:530-535
285. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2002;73:901-906
286. Coss E, Watt KD, 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;17:23-31
287. Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, Lopez R, Post A, Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl.* 2012;18:1140-1146
288. D'Avola D, Cuervas-Mons V, Martí J, Ortiz de Urbina J, Lladó L, Jimenez C, Otero E, Suarez F, Rodrigo JM, Gómez MA, Fraga E, Lopez P, Serrano MT, Rios A, Fábrega E, Herrero JI. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil. *Liver Transpl.* 2017;23:498-509

289. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010;10:1420-1427
290. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Leise MD, Watt KD. Cardiovascular disease after liver transplantation: when, what and who is at risk. *Liver Transpl.* 2015;21:889-896
291. Wong RJ, Cheung R, Perumpail RB, Holt EW, Ahmed A. Diabetes mellitus, and not obesity, is associated with lower survival following liver transplantation. *Dig Dis Sci.* 2015;60:1036-1044
292. Shields PL, Tang H, Neuberger JM, Gunson BK, McMaster P, Pirenne J. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation. *Transplantation.* 1999;68:530-535
293. Dare AJ, Plank LD, Phillips AR, Gane EJ, Harrison B, Orr D, Jiang Y, Bartlett AS. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:281-290
294. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation.* 1999;99:2626-2632
295. Morigi M, Angioletti S, Imberti B, Donadelli R, Micheletti G, Figliuzzi M, Remuzzi A, Zoja C, Remuzzi G. Leucocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF- κ B-dependent fashion. *J Clin Invest.* 1998;101:1905-1915
296. Takami S, Yamashita S, Kihara S, Kameda-Takemura K, Matsuzawa Y. High concentration of glucose induces the expression of intercellular adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis.* 1998;138:35-41
297. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: The contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia.* 1999;42:1367-1374
298. Pavlovic D, van de Winkel M, van der Auwera B, Chen MC, Schuit F, Bouwens L, Pipeleers D. Effect of interferon-gamma and glucose on major histocompatibility complex class I and class II expression by pancreatic beta- and non-beta-cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2329-2336

Bibliografía

299. Podrazik RM, Natale JE, Zelenock GB, D'Aleoy LG. Hyperglycemia exacerbates and insulin fails to protect in acute renal ischemia in the rat. *J Surg Res.* 1989;46:572-578
300. Bulles Montaña CE, Montoya JF, Londoño CA, Palacios Bayona KL, Restrepo Gutiérrez JC, Restrepo JG, Arango Toro CM, Jaimes Barragan FA. Complications associated with hyperglycemia in liver transplant patients. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014;79:180-186
301. Panés J, Kurose I, Rodriguez-Vaca D, Anderson DC, Miyasaka M, Tso P, Granger DN. Diabetes exacerbates inflammatory responses to ischemia-reperfusion. *Circulation.* 1996;93:161-167
302. Parekh J, Niemann CU, Dang K, Hirose R. Intraoperative hyperglycemia augments ischemia reperfusion injury in renal transplantation: A prospective study. *J Transplant* 2011;2011:652458

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

1. PUBLICACIONES

Ramos-Prol A, Hervás-Marín D, García-Castell A, Merino-Torres JF.
Outcomes in patients with diabetes 10 years after liver transplantation.
J Diabetes.2016 Epub ahead of print.

Ramos-Prol A, Hervás-Marín D, Rodríguez-Medina B, Campos-Alborg V, Berenguer M, Moya-Herraiz Á, Merino-Torres JF.
Alterations in carbohydrate metabolism in cirrhotic patients before and after liver transplant.
Diabetes Res Clin Pract.2015;110:123-128

2. COMUNICACIONES A CONGRESOS

2.1 Presentaciones orales

Comunicación Oral en el XXIV Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SVEDYN), Valencia 23-24 de noviembre 2012.
Estudio del metabolismo hidrocarbonado al año del trasplante hepático.

Agustín Ramos Prol, Beatriz Rodríguez Medina, Beatriz León de Zayas, Rosa Cámara Gómez, Vicente Campos Alborg, Mónica Muñoz Vicente, Juan Francisco Merino Torres.
Premiado con el primer premio.

Comunicación oral en XXIII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes (SED), Vigo 19-21 de abril 2012.

Tratamiento intensificado de la glucemia comparado con tratamiento convencional en pacientes sometidos a trasplante hepático.

Ramos Prol A, León de Zayas B, Rubio Almanza M, Campos Alborg V, del Olmo García M, Merino Torres JF.

2.2 Presentaciones de póster o publicación en revista de congreso

Publicación en 74th American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions, San Francisco 13-17 de junio 2014.

Control of diabetes mellitus in Liver Transplant Recipients.

Agustín Ramos-Prol, Beatriz Rodríguez-Medina, Ignacio Herrero, Trinidad Serrano, Manuel de la Mata, Ángel Rubín, Martín Prieto, Marina Berenguer, Juan Francisco Merino-Torres.

Póster en XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes (SED), Pamplona 3-5 de abril 2014.

Control de diabetes mellitus en receptores de trasplante hepático.

A Ramos Prol, B Rodríguez Medina, V Campos Alborg, I Herrero, T Serrano, M de la Mata, M Berenguer, JF Merino Torres.

Publicación en 73rd American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions, Chicago 21-25 de junio 2013.

Study of glucose metabolism one year after liver transplantation.

Agustín Ramos-Prol, Beatriz Rodríguez, Vicente Campos-Alborg, Matilde Rubio-Almanza, Marina Berenguer, Juan Francisco Merino-Torres.

Póster en XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes (SED), Sevilla 11-13 de abril 2013.

Estudio del metabolismo hidrocarbonado al año del trasplante hepático.

Agustin Ramos Prol, Matilde Rubio Almanza, Beatriz Rodríguez Medina, Roser Querol Ripoll, Carmen Pons Veintimilla, Marina Berenguer Haym, Soledad Navas de Solís, Juan Francisco Merino Torres.

Póster en International Liver Transplantation Society 18th Annual International Congress, San Francisco 15-19 de mayo 2012.

Impact of diabetes in hospital mortality and morbidity after liver transplantation.

Ramos-Prol A, Cerrillo E, Moya-Herráiz A, Berenguer M, Prieto M, Lopez-Andujar R, Merino-Torres JF.

Póster en XXIII Congreso de la SVEDYN, Alcoy 18-19 de noviembre 2011.

Tratamiento intensificado de la glucemia mediante esquema basal-bolus comparado con tratamiento convencional mediante escala móvil de insulina en pacientes sometidos a trasplante hepático.

Ramos Prol A, León de Zayas B, Querol Ripoll R, Campos Alborg V, Moya Herráiz A, Merino Torres JF.

Póster en Joint International Congress of ILTS, ELITA and LICAGE, Valencia 22-25 de junio 2011.

Liver transplantation and impaired glucose metabolism.

Ramos-Prol A, Campos-Alborg V, Pérez-Lázaro A, Moya-Herráiz A, Merino-Torres JF.

Póster en XXII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes (SED), Málaga 14-16 de abril 2011.

Metabolismo hidrocarbonado en pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático.

Ramos-Prol A, Campos-Alborg V, Argente-Pla M, Pons-Veintimilla C, del Olmo-García MI, Cámara-Gómez R, García-Malpartida C, Merino-Torres JF.

3. PREMIOS

Primer premio por la Comunicación Oral “Estudio del metabolismo hidrocarbonado al año del trasplante hepático”, presentado en el XXIV Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición celebrado en Valencia del 23 al 24 de noviembre de 2012.

Póster “Liver transplantation and impaired glucose metabolism” premiado en el Joint International Congress of ILTS, ELITA and LIGAGE, celebrado en Valencia del 22 al 25 de junio 2011.

ANEXOS

1. ANEXO 1

1.1 Analítica y exploraciones complementarias a solicitar al ingreso

- a. Hemograma.
- b. Bioquímica: glucosa, urea, creatinina, iones, calcio, proteínas totales, transaminasas, bilirrubina.
- c. HbA1c.
- d. SMAC (muestra para frigorífico).
- e. Alfetoproteína en los casos de HCC.
- f. Serología VHB.
- g. ARN-VHC indicando entre paréntesis “suero a congelar”.
- h. Carga viral (si VHC/VHB).
- i. Rx tórax.
- j. ECG.

1.2 Preparación y tratamiento pretrasplante

- a. Dieta absoluta.
- b. Lavado de cuerpo completo con jabón antiséptico.
- c. Rasurar abdomen.
- d. Control de constantes habituales.
- e. Peticiones de Banco de Sangre (preparar para intervención quirúrgica): plasma fresco, concentrado de hematíes, plaquetas.
- f. Noroxin 400, 2 comprimidos al llegar a planta.
- g. Mycostatin 5 ml enjuagar y tragar.

1.3 Analítica y exploraciones complementarias a solicitar en reanimación

- a. Eco doppler hepático en las primeras 48 horas.
- b. Colangiografía si lleva Kehr, el día +7.
- c. SMAC en día +2 y +5 y semanalmente si sigue ingresado.

2. ANEXO 2

2.1 Inmunosupresión: pauta de inducción

2.1.1 General

- a. Triple terapia (ciclosporina o tacrólimus + esteroides + azatioprina): en cirrosis autoinmune, colangitis primaria esclerosante y hepatitis fulminante en menores de 45 años.
- b. Doble terapia (ciclosporina o tacrólimus + esteroides): en el resto.

Se elegirá la inmunosupresión principal de forma aleatoria según el número de historia clínica, las pares con ciclosporina y las impares con tacrólimus.

Se iniciarán los anticalcineurínicos antes de las 24 horas del final de la intervención. En los pacientes con Child Pugh C, se retrasarán entre 48 y 72 horas.

2.1.2 Excepciones

- a. Mujeres jóvenes (menos de 45 años): se realizará con tacrólimus.
- b. Pacientes con diabetes: pauta doble sin esteroides, inclusive durante la fase anhepática. Pauta con micofenolato y ciclosporina.
- c. VHC: aleatorizar entre micofenolato y esteroides según mes de nacimiento. Los pares con micofenolato y los impares con esteroides. Los anticalcineurínicos se seguirán aleatorizando por número de historia clínica.
- d. Hepatocarcinoma celular con criterios extendidos de la pieza: iniciar al mes tratamiento con sirolimus o everolimus, reduciendo anticalcineurínicos y suprimiendo el tercer inmunosupresor.

2.1.3 Manejo en insuficiencia renal

- a. En insuficiencia renal pretrasplante (creatinina mayor de 1,5 mg/dL): iniciar pauta con basiliximab con excepción de los casos de VHC (que se inician con micofenolato), e introducir anticalcineurínicos a mitad de dosis a partir del 5º día. En caso de no mejoría, individualizar el caso y plantear introducción de sirolimus o everolimus.
- b. En insuficiencia renal postrasplante (elevación de la creatinina más del 50% del valor basal o diuresis postrasplante menor de 50 ml/h durante 12 horas): la misma pauta que en insuficiencia renal pretrasplante.
- c. Deterioro de la función renal tras anticalcineurínicos: suspender los anticalcineurínicos hasta 72 horas e introducir micofenolato si no lo llevaba, y reiniciarlos a mitad de dosis cuando se resuelva la insuficiencia renal.

2.1.4 Medicación inmunosupresora

- a. Metilprednisolona: 10 mg/kg durante la fase anhepática, excepto en pacientes con diabetes, y seguir con dosis de 20 mg/día.
- b. Ciclosporina: 10 mg/kg/día (15 mg en pacientes con Kehr) hasta conseguir niveles entre 250 y 300 ng/mL en el primer mes repartido en dos dosis.
- c. Tacrólimus: 0,1 mg/kg/día, repartido en dos dosis hasta conseguir niveles entre 5 y 15 ng/mL el primer mes.

- d. Mofetil micofenolato: 1 g cada 12 h y, en caso de intolerancia digestiva, 0,5 g cada 6 h.
- e. Azatioprina: 1-2 mg/kg/día en una dosis única. No iniciarlo con recuento leucocitario menor de 2000 o recuento plaquetar menor de 30000.
- f. Basiliximab: 20 mg el día 0 en bolus (en las 6 primeras horas tras el trasplante) y 20 mg el día +4.
- g. Sirolimus: 5 mg/día oral una sola vez al día, hasta conseguir niveles entre 4 y 11 ng/mL. Contraindicado en insuficiencia renal con proteinuria y toxicidad hematológica.
- h. Everolimus: empezar con 0,75 mg cada 12 h hasta conseguir niveles entre 3 y 8 ng/mL. Contraindicado en insuficiencia renal con proteinuria y toxicidad hematológica.
- i. Alprostadil: sólo en casos de disfunción inicial del injerto, que no mejore espontáneamente en los primeros controles (al menos tres controles analíticos).

2.2 Profilaxis antibiótica

- a. Norfloxacin 400 mg cada 24 horas por sonda nasogástrica.
- b. Amoxicilina-ácido clavulánico 1 g cada 8 horas vía intravenosa.
- c. Nistatina enjuagues con 5 mL cada 6 horas.
- d. Clorhexidina enjuagues cada 6 horas.
- e. Alérgicos a penicilina: ciprofloxacino 200 mg cada 12 horas intravenosa.
- f. Óvulos de nistatina cada 8 horas en las mujeres.

2.3 Profilaxis CMV

- a. Profilaxis universal (si donante CMV + y receptor CMV -): ganciclovir 5 mg/kg/24 h iv, ajustando dosis según función renal, y pasar a oral con valganciclovir 900 mg cada 24 h manteniendo el tratamiento 3 meses.
- b. Profilaxis selectiva (en casos de riesgo –terapia con basiliximab o tratamiento del rechazo celular agudo con bolos de corticoides-): misma pauta que profilaxis universal, pero sólo durante 14 días.
- c. Profilaxis anticipada (en el resto de casos, si carga viral mayor de 5000 U/mL): se realizará profilaxis, según carga viral de CMV, realizando para ello control semanal durante su hospitalización (todos los lunes). Misma pauta hasta negativizar la carga viral.

2.4 Profilaxis antifúngica

- a. Candidiasis: se realizará profilaxis con fluconazol 4 mg/kg/día (dosis mínima 200 mg/día, y dosis máxima 400 mg/día) durante 7 días (con 2 factores) o 14 días (con 3 o más factores), en los casos de riesgo elevado, cuando cumplan al menos dos de los siguientes criterios:
 - Creatinina mayor de 2,0 mg/dL.
 - Apertura del tubo digestivo o hepaticoyeyunostomía.

- Utilización perioperatoria de más de 40 unidades de hemoderivados (en las primeras 24 horas desde el inicio de la intervención).
- Estancia hospitalaria previa en UCI.
- Estancia postoperatoria en reanimación más de 7 días.
- Reintervención, durante su estancia hospitalaria.
- Hepatitis fulminante.

Inicialmente se reducirán los anticalcineurínicos a la mitad, y se controlará la dosis según niveles, debiendo volver a su dosis inicial en cuanto se retire el fluconazol.

- b. Aspergilosis: se realizará con equinocandinas (anidulofungina, micafungina) a los pacientes cuando:
 - Retrasplante, salvo el retrasplante urgente (antes del 7º día).
 - Disfunción inicial del injerto grave (GPT mayor de 2000 UI/L y Quick menor del 40%) que no se normalice al quinto día.
 - Insuficiencia renal con necesidad de diálisis o ultrafiltrado continuo.

2.5 Profilaxis infección VHB

- a. Receptor HBSAG +: pauta con gammaglobulina 10000 U (5 ampollas) en la fase anhepática y día +1. Seguir con 6000 U (3 ampollas) desde el día +2 al +7. Añadir lamivudina 100 mg/día desde el día +1 y ajustar según función renal, u otro análogo que ya llevara el paciente previamente.
- b. Donante HBCAC + y receptor HBCAC y HBSAC -: pauta con lamivudina 100 mg/día, en cuanto inicie ingesta oral.