

# **SINDROME METABOLICO POST-TRASPLANTE HEPATICO**

**DRA. BILBAO, DR CASTELLS**  
**SERVICIO DE CHBP Y TRASPLANTE**  
**HEPATICO**  
**Hospital Universitari Vall Hebron,**  
**Barcelona.**  
**# CIBEREHD**

# Definición de Síndrome Metabólico

## OBESIDAD

BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, p. abdominal >102 cm ♂ y > 88 cm ♀

✚ 2 o mas de los siguientes

1. TENSION ARTERIAL > 130/85
2. GLUCEMIA EN AYUNAS > 110 mg/dL (6.1 mmol/L).
3. TRIGLICERIDOS > 150 mg/dL (1.69 mmol/L)
4. COLESTEROL - HDL < 40 mg/dL (1.04 mmol/L) hombres  
< 50 mg/dL (1.29 mmol/L) mujeres

# S.M. EN LA POBLACIÓN GENERAL

Obesidad

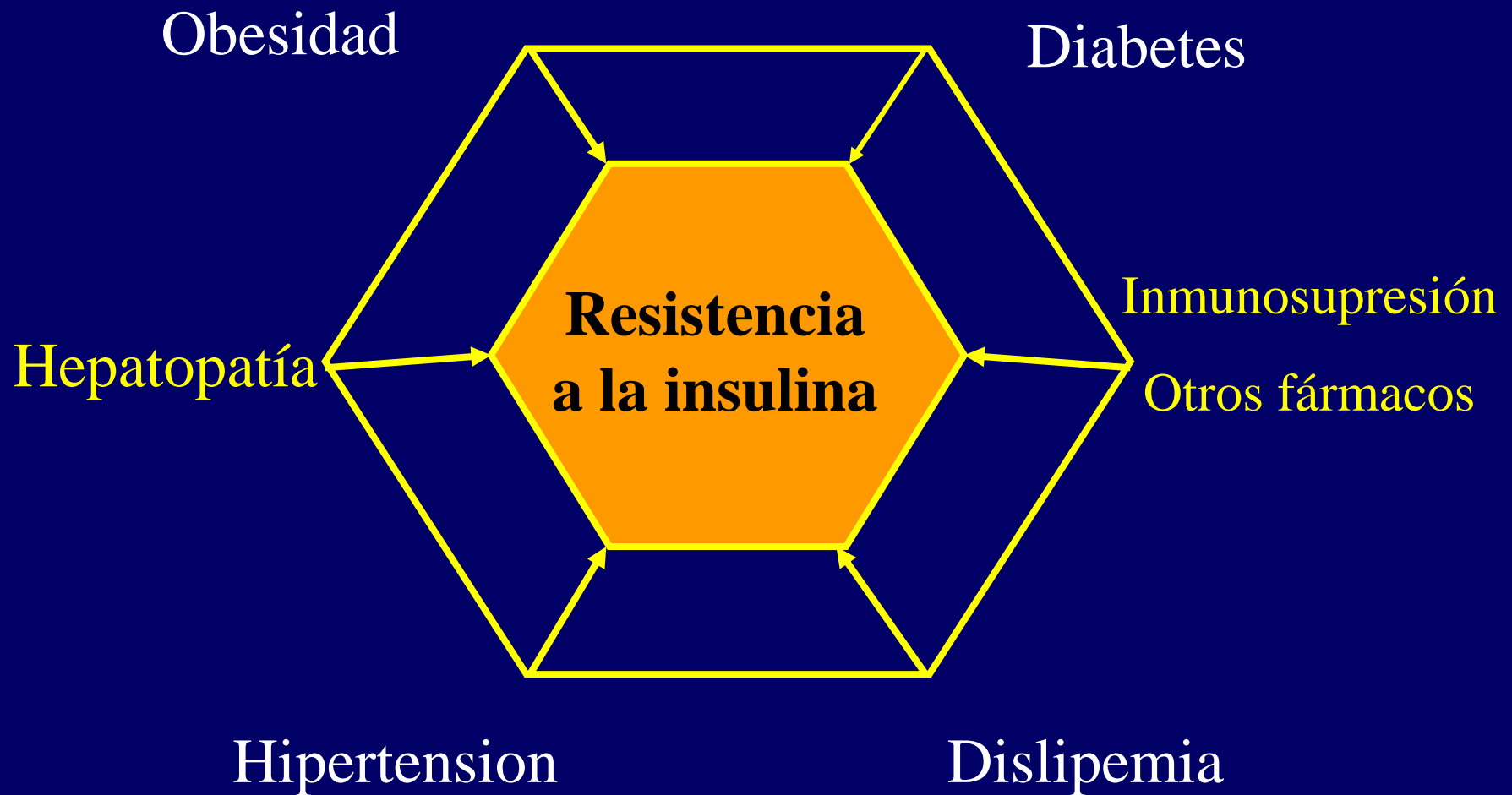
Diabetes



Hipertension

Dislipemia

# S.M. EN PACIENTES TRASPLANTADOS



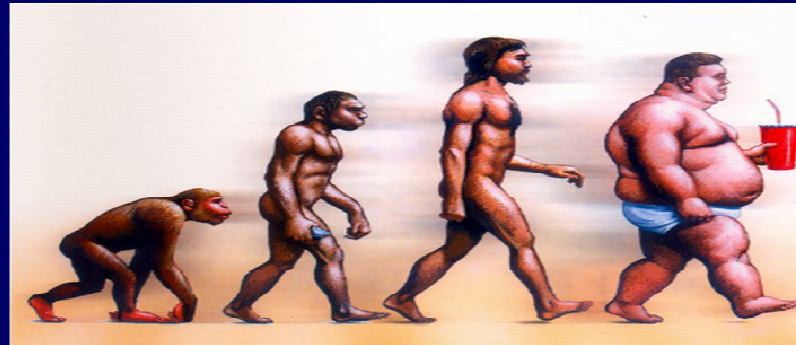
OBESIDAD

# OBESIDAD

## EPIDEMIA DEL SIGLO XXI

OMS (2005)

1.6 Billones sobrepeso  
400 millones obesos



OMS (2015)

2.3 Billones sobrepeso  
700 millones obesos

# OBESIDAD

## EPIDEMIA DEL SIGLO XXI

- TIPOS (peso) : Sobrepeso BMI 25-30
  - Clase I BMI 30-35
  - Clase II BMI 35-40
  - Clase III BMI  $\geq$  40

- TIPOS (forma) :



Central (manzana)

Peor, mas activa metabolicamente

Periférica (pera)

# OBESIDAD ETIOPATOGENIA

OBESIDAD CENTRAL



Desequilibrio adipokinas

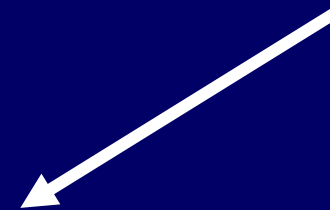
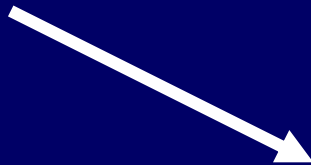
**Antinflamatorias**  
**Adiponectin**

**Proinflamatorias**  
**TNF- $\alpha$**

- Proapoptotica
- Atrae leucos
- Produce R. Insulina

- Inhibe entrada Ac. Grasos dentro de la cel
- Estimula el metabolismo de ac grasos y su exportación
- Mejora S. Insulina

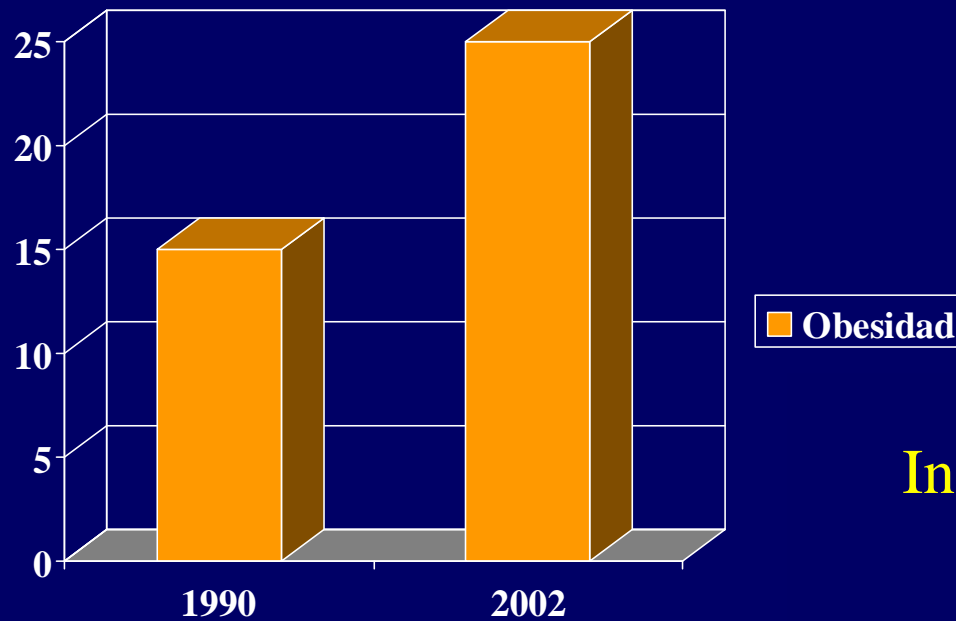
**Resistencia Insulina (DM)**  
**Esteatosis hepática**  
**Esteatohepatitis (NASH)**



# OBESIDAD POST-TRASPLANTE

Richards J. Transplant Int 2005; 18:461

Wawrzynowicz-Syczewska M. Ann Transplant 2009; 14:45



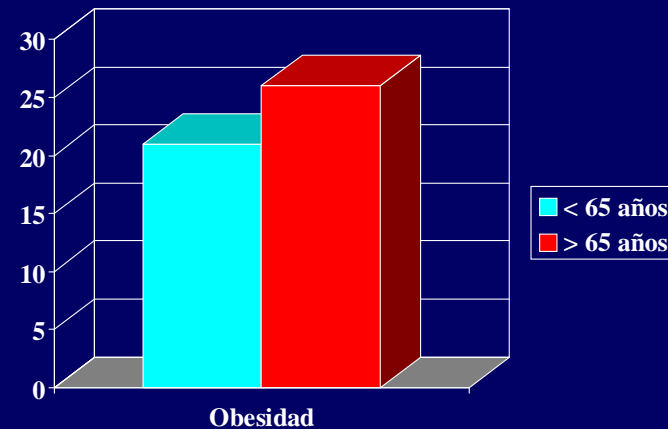
Crecimiento medio :  
1kg / año

Incidencia de obesidad en HVH  
1988-2010

Factores de riesgo :

Obesidad pre-trasplante

1/3 obesos de novo



# OBESIDAD POST-TRASPLANTE

Richards J. Transplant Int 2005; 18:461

Wawrzynowicz-Syczewska M. Ann Transplant 2009; 14:45

## OBESIDAD



- ↑ OSTEoarTRITIS
- APNEA DEL SUEÑO
- ↑ DIABETES MELLITUS Y NASH
- ↑ RIESGO CARDIOVASCULAR
- ↑ RIESGO DE COMPLICACIONES RENALES
- ↑ MORTALIDAD A 5 AÑOS ( Clase II y Clase III)
- ALTERA EL METABOLISMO DE FARMACOS
  - Lipofílicos : ↓ concentración sanguínea
  - No lipofílicos : puede haber toxicidad si dosis x kg /peso

# OBESIDAD POST-TRASPLANTE

Richards J. Transplant Int 2005; 18:461

Wawrzynowicz-Syczewska M. Ann Transplant 2009; 14:45

**CONTRAINDICACION**

BMI > ??????

# OBESIDAD POST-TRASPLANTE

Cassiman D. Transplant Int 2006; 19: 1000

Takata M. Surg Obes Relat Dis 2008; 4 : 159

## TRATAMIENTO DIFICIL

- **Inhibidor de la lipasa pancreatica**

(Tetrahydrolipstatin)

Puede interferir con IMS



- **Cirugía bariátrica**



**PRE-TH**

(difícil)

**POST-TH**

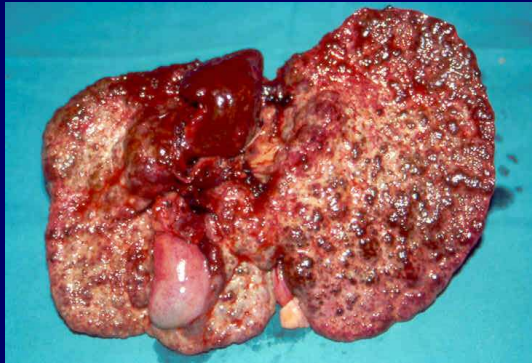
Dificultad técnica  
si re-IQ biliar

Malabsorción IMS  
si By-pass gástrico

# DIABETES MELLITUS

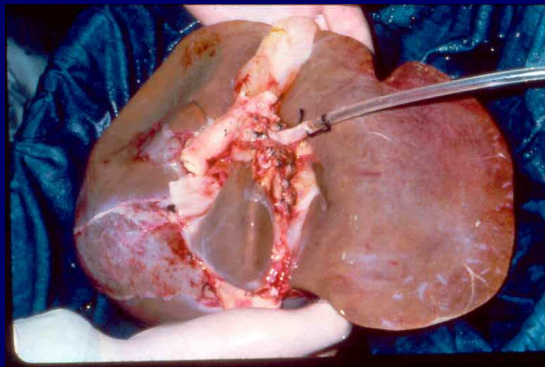
# DIABETES MELLITUS y TRASPLANTE

Megyesi C. Lancet 1967 ; 2 : 1051



**60 - 80% Intolerancia glucosa**

**10 – 15 % Diabetes**



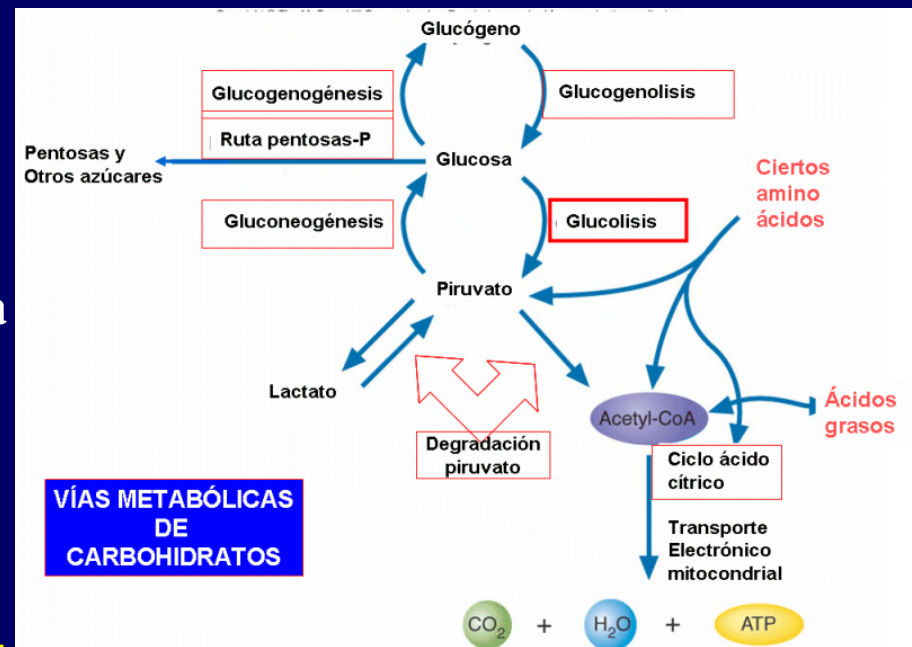
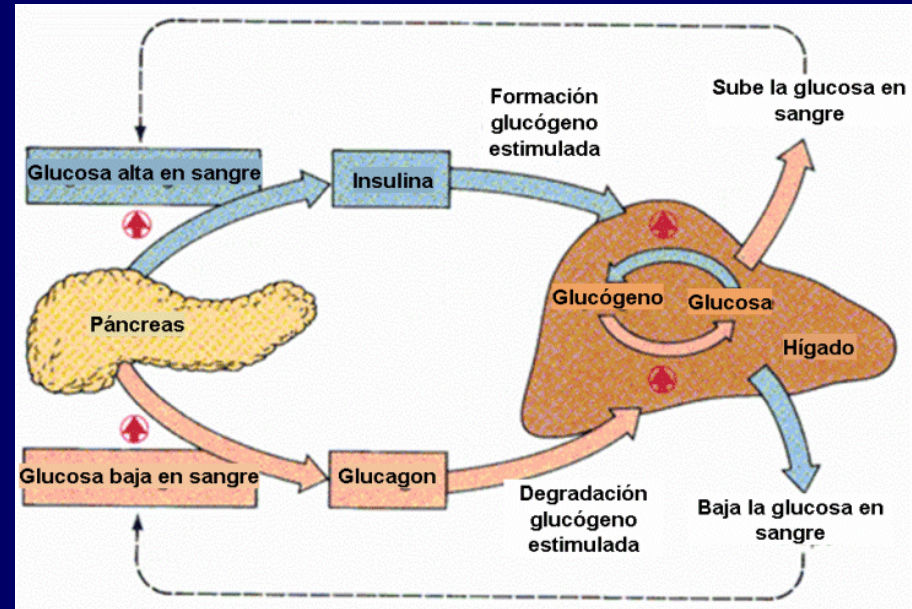
**4 – 6% Normalizan glucosa**

**20 – 37 % Mantienen DM o  
DM de novo**

# ETIOPATOGENIA DM POST-TRASPLANTE

- Hígado denervado / vagotomizado
  - ▶ ↑ Resistencia a la insulina
- ST : ↓ Producción insulina páncreas
  - ↑ Gluconeogénesis
  - ↓ Utilización periférica insulina
- ICN : ↓ Producción insulina páncreas
  - ↓ Utilización periférica insulina

**Tacrolimus > Ciclosporina**
- mTORi : ↓ Producción insulina páncreas
  - ?? ↑ Utilización periférica insulina



Colle I. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2004; 280: 924  
 Haddad E. Cochrane Database Syst Rev 2006; 18 : CD005161  
 Vodenik B. TRansplant Proceed 2009; 41: 531

# DM POST-TRASPLANTE

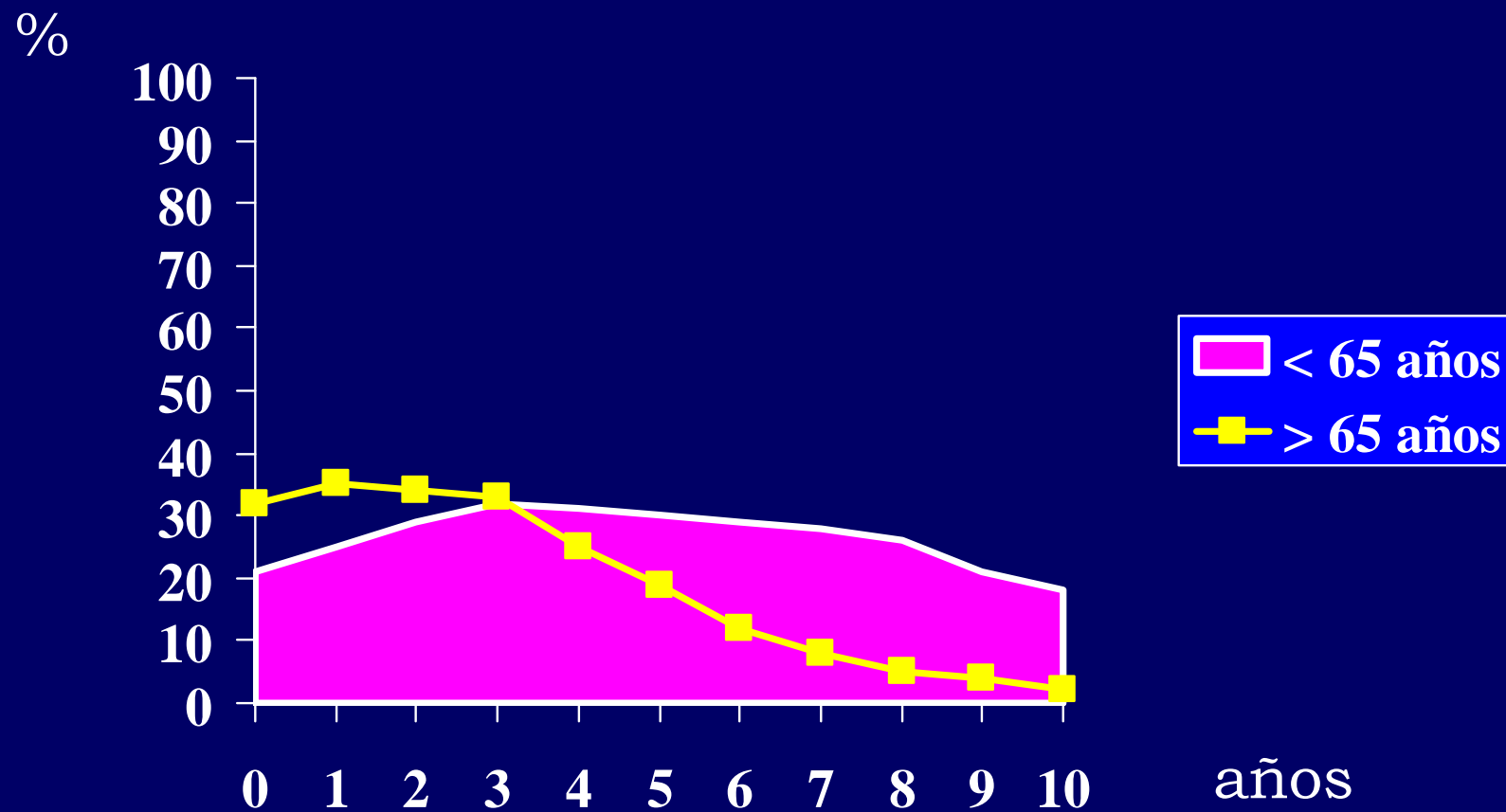
## FACTORES DE RIESGO

- B.M.I.
- DM pre-TH
- VHC (+)
- IMS : Bolus de esteroides

- Bianchi G. Liver Transplant 2008; 4 : 1648
- C Dopazo. Analisis de la morbimortalidad a largo plazo en TH  
[www.tesisenred.net/TDX-0629107-132159](http://www.tesisenred.net/TDX-0629107-132159). ISBN: B-19582-2007 / 978-84-690-5079-8

# DM POST-TRASPLANTE

## NUESTRA EXPERIENCIA. HVH



# CONSECUENCIAS

## DM POST-TRASPLANTE

- ↑ Riesgo pérdida injerto  
(VHC: ↑ fibrosis 5a)
- ↑ Riesgo de HTA tardía
- ↑ Riesgo de rechazo crónico
- ↑ Esteatosis hepática

# TRATAMIENTO DM POST-TRASPLANTE

- Postoperatorio inmediato : INSULINA
  - ↓ ST
  - Dieta
  - Ejercicio
- Mantenimiento : A.D.O.

Hb glicosilada : < 7

Glucemia basal : 70-130 mg/dl

Pico postprandial < 180 mg/dl

## TRATAMIENTO A.D.O. POST-TRASPLANTE

### Sulfonilureas

Glipizide

Glicazide

### Metabolismo

Hepático

Unido proteínas

### Ventajas/Desventajas

↑ peso, ↑ nivel CNI

Hipoglucemia

### Biquecidas

Metformina

No hepático, No U proteína

Si IRA : acidosis lática

### Meglitidinas

Rapaglinide

Hepática

↑ peso, caro, si IRA: ↓ glucemia

Nateglinide

CNI ↑ nivel ADO

### Tiazolidinedionas

Rosiglitazona

Hepático

↑ peso, caro

Proglitazona

Unido proteínas

↑ riesgo CV y NAFLD

### Inh. $\alpha$ -glucosidasa

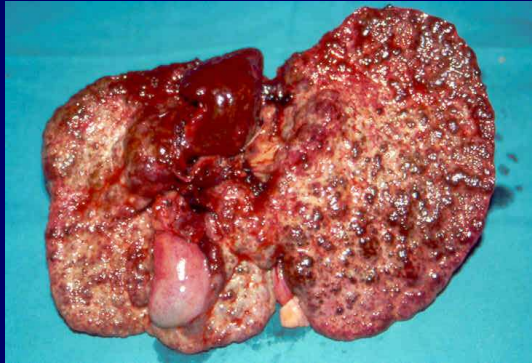
Ascarbosa

Gastrointestinal

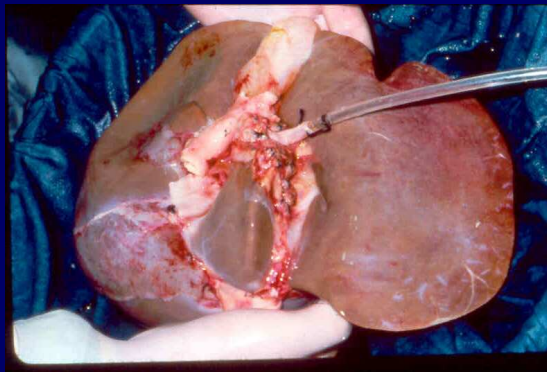
Efectos GI, Caro

# DISLIPEMIA

# DISLIPEMIA y TRASPLANTE



Poco frecuente



45 – 69%

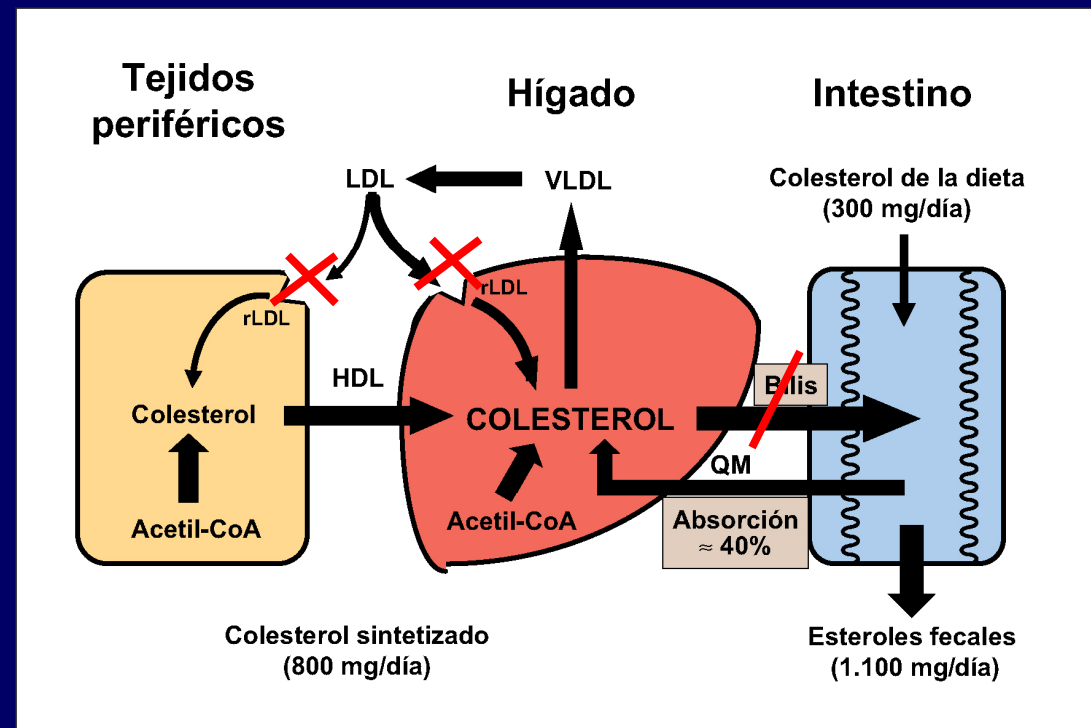
# ETIOPATOGENIA

## DISLIPEMIA POST-TRASPLANTE

- ICN :
  - ↓ Transporte de colesterol a la bilis
  - ↓ Receptores LDL-colesterol ► ↑ nivel de LDL-colesterol circulante

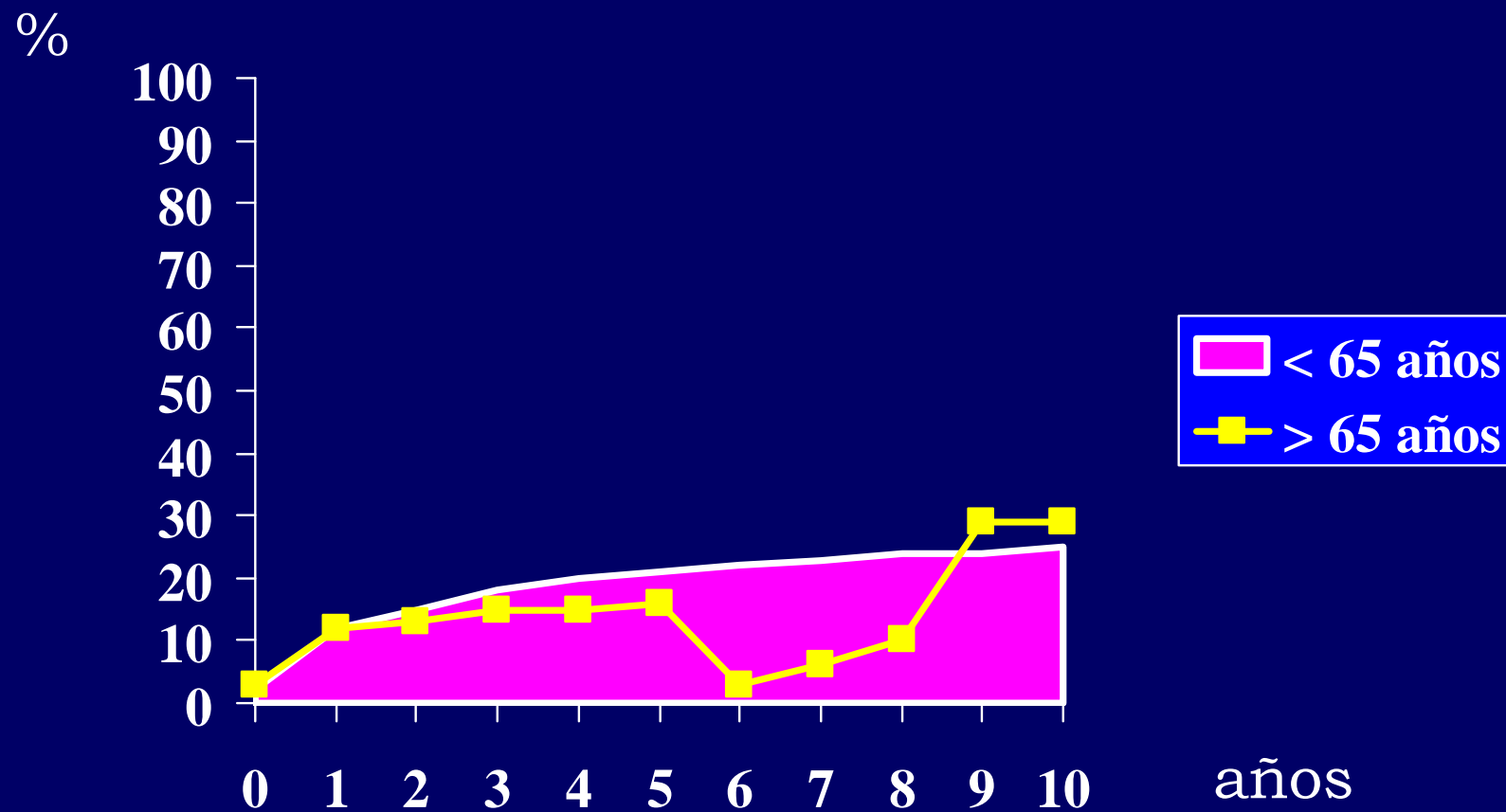
**Ciclosporina > Tacrolimus**
- mTORi :
  - ↑ Actividad lipasa depositadora de grasa en los tejidos
  - ↓ Actividad de lipoproteína lipasa

**m-TORi + CyA > m-TORi + Tacro**
- ST : Produce dislipemia



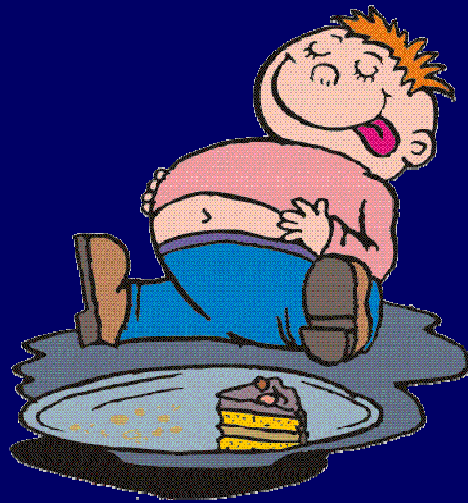
# DL POST-TRASPLANTE

## NUESTRA EXPERIENCIA. HVH



# TRATAMIENTO DISLIPEMIA POST-TRASPLANTE

- ST STOP
- MINIMIZAR INMUNOSUPRESION

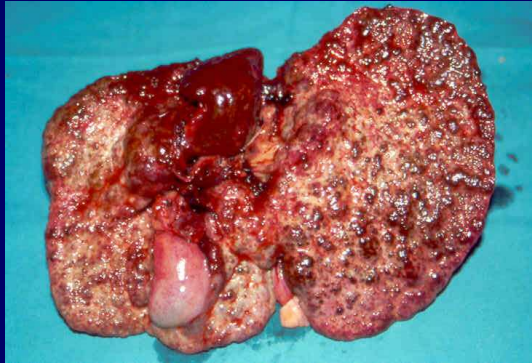


# TRATAMIENTO DISLIPEMIA POST-TRASPLANTE

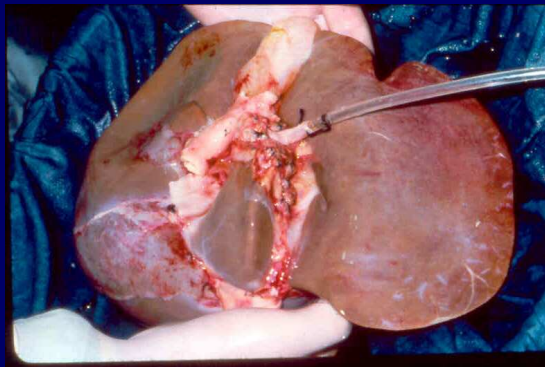
- COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS ALTOS
  - Estatinas : **Pravastatina, Atorvastatina, Simvastatina**
  - No Citocromo P 450
- SOLO TRIGLICERIDOS
  - Aceite pescado (**Omega 3**). OJO puede ↑ colesterol
  - Derivados acido fibrico (**Gemfibrocilo y Clofibrato**).  
OJO daño muscular. Metabolización CP450
  - Inhibidores de la recirculación enterohepática de los lipidos (**Ezetimide**). No CP450. Hepatotoxicidad??

# HIPERTENSION

# HIPERTENSION y TRASPLANTE



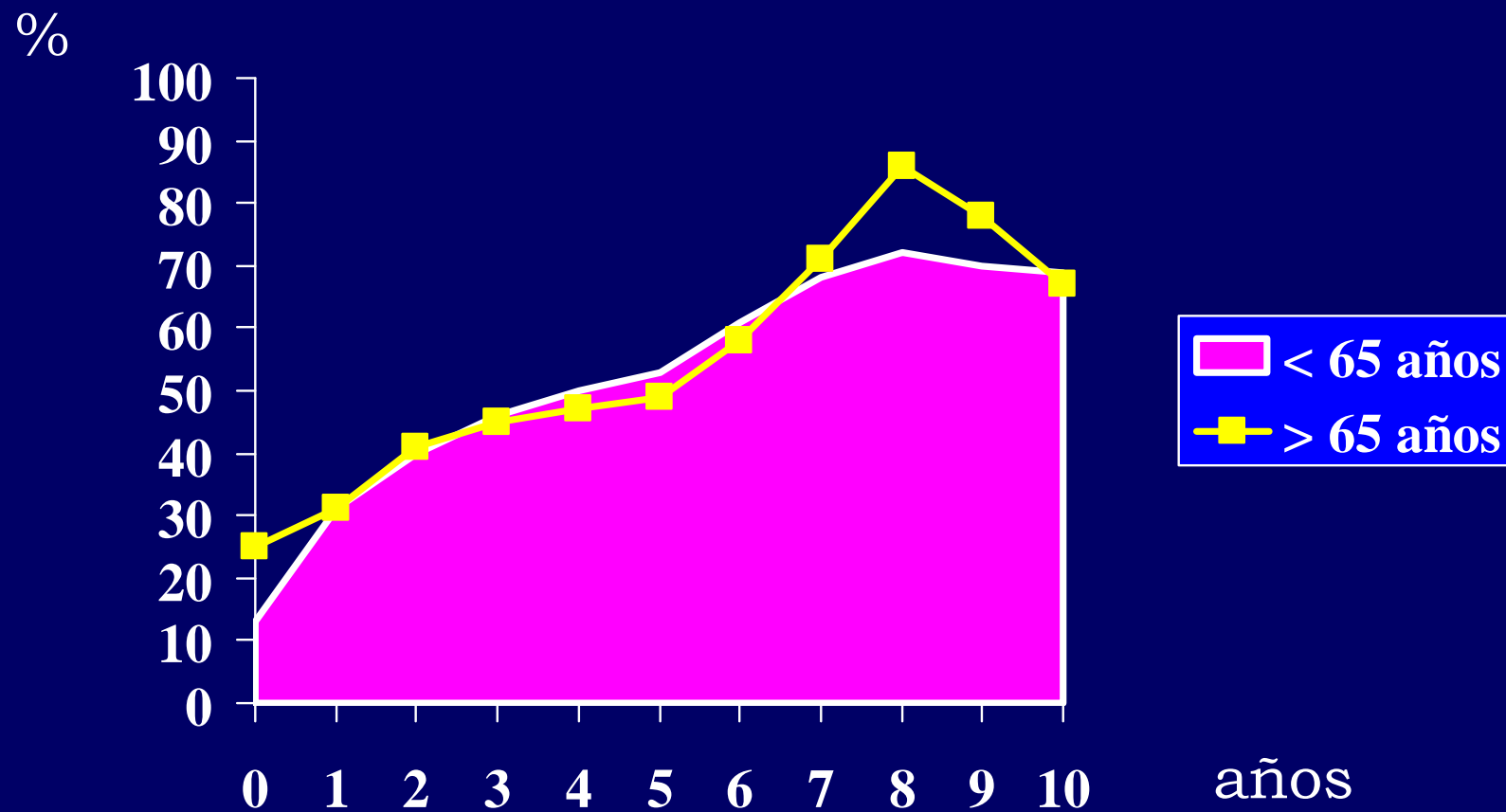
POCO FRECUENTE  
< 5%



70 %

# HTA POST-TRASPLANTE

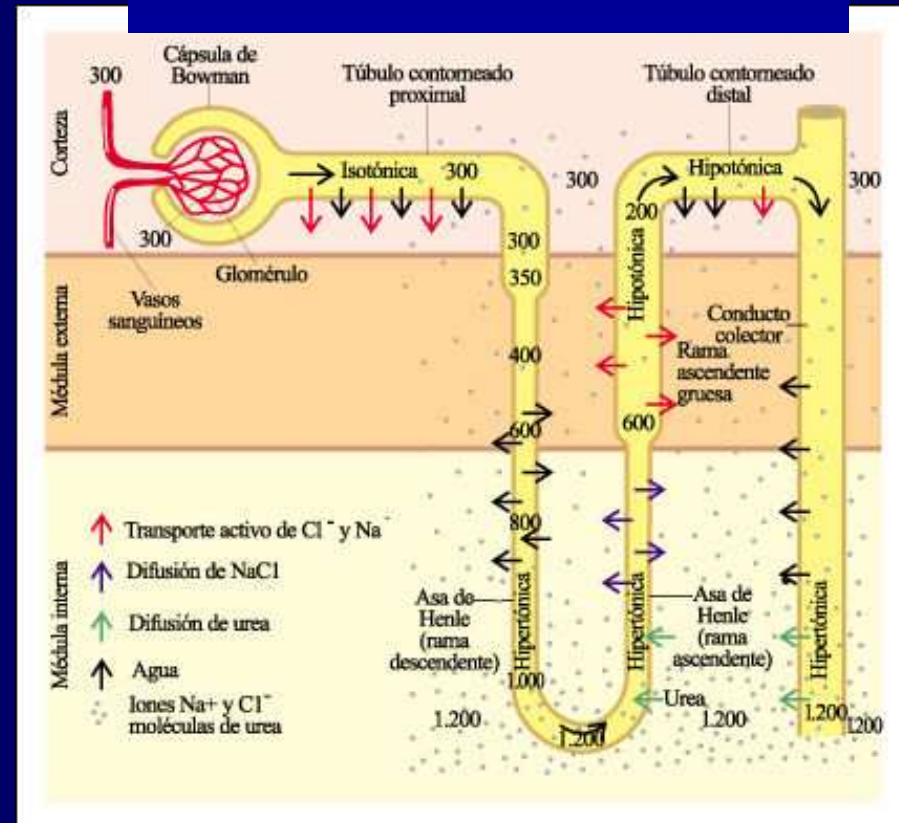
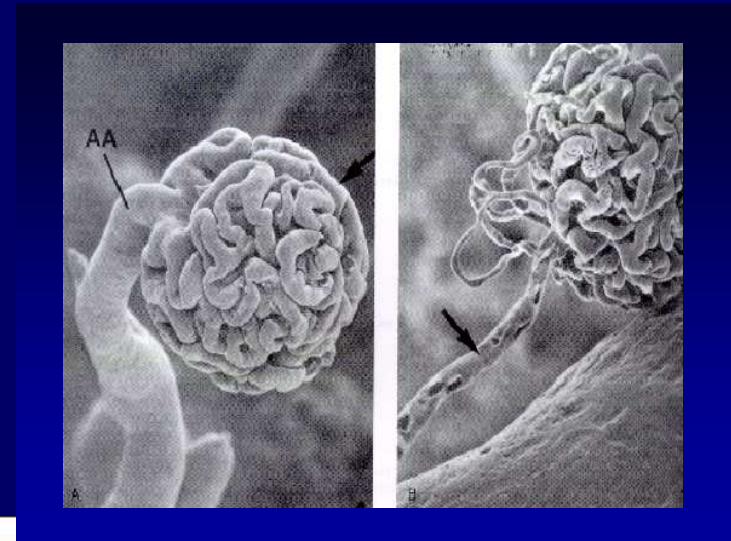
## NUESTRA EXPERIENCIA. HVH



# ETIOPATOGENIA

## HIPERTENSION POST-TRASPLANTE

- **ICN :**  
Vasoconstricción renal
  - ↓ filtrado glomerular
  - ↓ excreción Na**Ciclosporina > Tacrolimus**
- **mTORi :**
  - cuando se asocian a ICN
- **ST :**
  - Acción mineralocorticoide
  - ↑ contractilidad cardiaca



# TRATAMIENTO HIPERTENSION Y TRASPLANTE

## •BLOQUEADORES CANALES CA

- **Amlodipino, Nifedipino**, etc
- Si CP450. Edemas piernas.

## •IECA : **Enalapril**

- Antibioticos (VHC ? y esteatohepatitis?)
- Protector del daño renal de los ICN
- OJO :  $\uparrow$  K

## •TIAZIDAS : **Seguril**

- OJO : Alteraciones electrolitos

**TA < 130/80**



# SINDROME METABOLICO

# SINDROME METABOLICO

## TRASPLANTE HEPATICO

	ANTES		DESPUES
Obesidad	24 – 47%	→	1Kg/año
DM	15%	→	30 – 40%
HTA	10-15%	→	60 – 70%
DL	< 5%	→	50 – 70%

MORTALIDAD CV - AVC : 19-42%

Laryea M. Liver Transpl 2007 ; 13 : 1109

Bianchi G. Liver Transpl 2008 ; 4 : 1648

# SINDROME METABOLICO TRASPLANTE HEPATICO

## ESTUDIOS TRANSVERSALES

TABLE 2. Prevalence of PTMS

Authors	Year	Total Number of Patients	Prevalence of PTMS (%)
Laryea et al. <sup>7</sup>	2007	118	58
Hanouneh et al. <sup>8</sup>	2008	82	50
Francioso et al. <sup>9</sup>	2008	75	43
Bianchi et al. <sup>10</sup>	2008	296	45

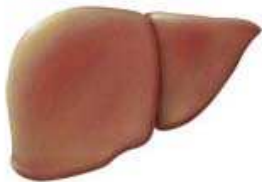
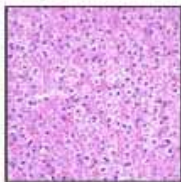
Abbreviation: PTMS, posttransplant metabolic syndrome.

# SINDROME METABOLICO

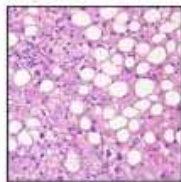
## CARACTERISTICAS DEL DONANTE



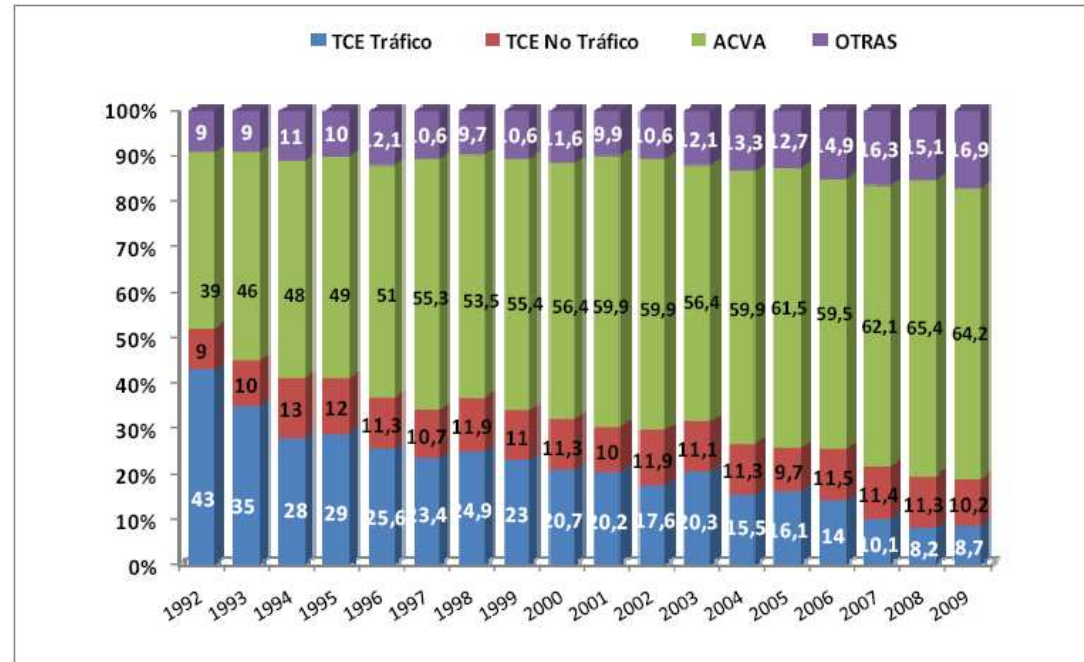
Hígado normal



Hígado graso



### Causa de muerte del donante



Injerto procede de un donante con SM

# CONSECUENCIAS

- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
- INSUFICIENCIA RENAL
- ESTEATOSIS HEPATICA NO-ALCOHOLICA
- RECIDIVA AGRESIVA DEL VHC
- INTERFERENCIA CON INMUNOSUPRESION

# CONSECUENCIAS

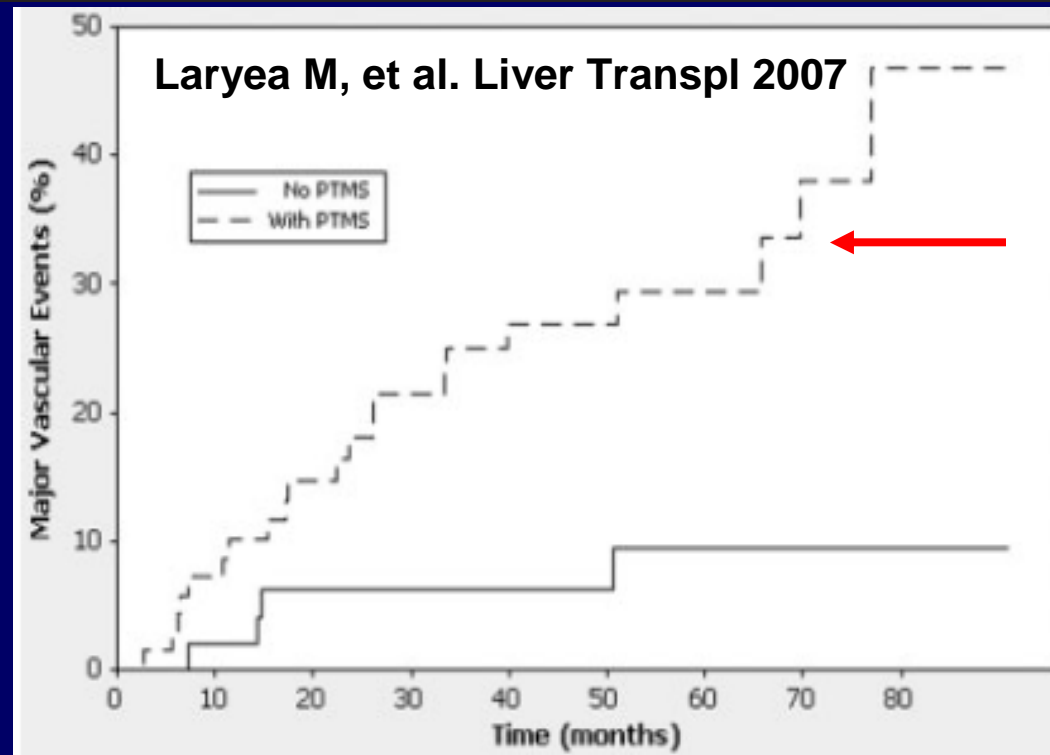
- **ENFERMEDADES  
CARDIOVASCULARES**

- INSUFICIENCIA RENAL
- ESTEATOSIS HEPATICA NO-ALCOHOLICA
- RECIDIVA AGRESIVA DEL VHC
- INTERFERENCIA CON INMUNOSUPRESION

# SINDROME METABOLICO

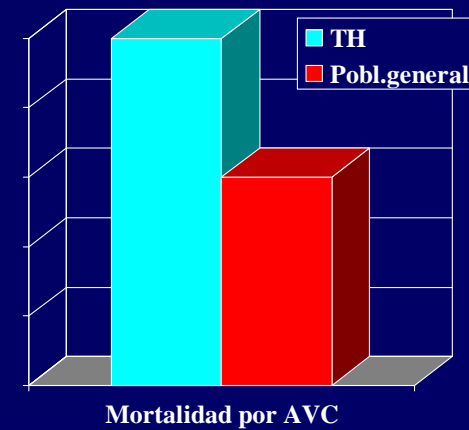
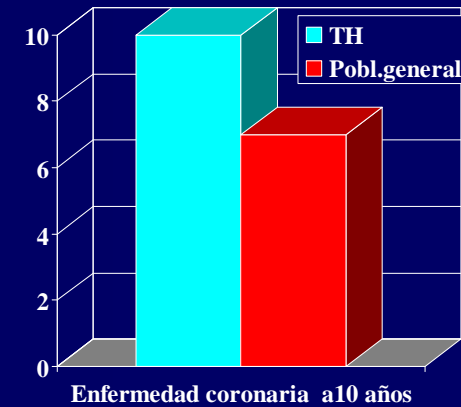
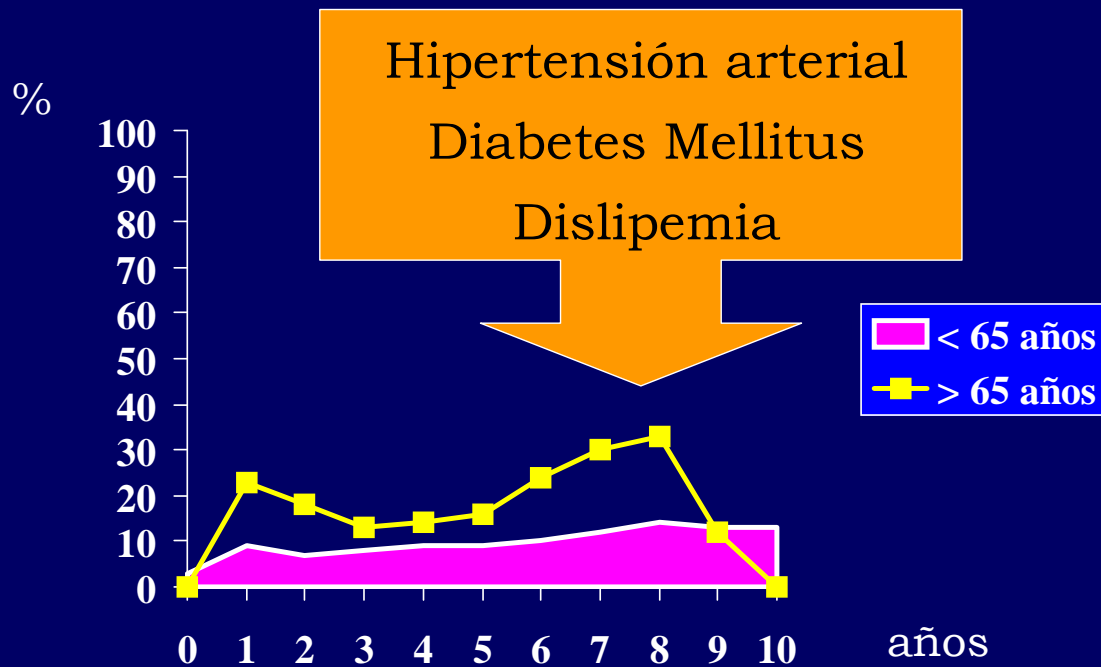
## COMPLICACIONES CARDIO-VASCULARES POST-TRASPLANTE

	All patients* (N = 118)	PTMS <sup>†</sup> (N = 69)	No PTMS <sup>†</sup> (N = 49)	P value
Major vascular events, number (%)	25 (21%)	21 (30%)	4 (8%)	0.003‡
Acute coronary syndrome	11	9	2	
Myocardial infarction	7	7	0	
Transient ischemic attack	5	4	1	
Cerebrovascular accident	2	1	1	
Follow-up period (months)	58 ± 21	58 ± 3	60 ± 3	0.669



# ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR TRASPLANTE HEPATICO

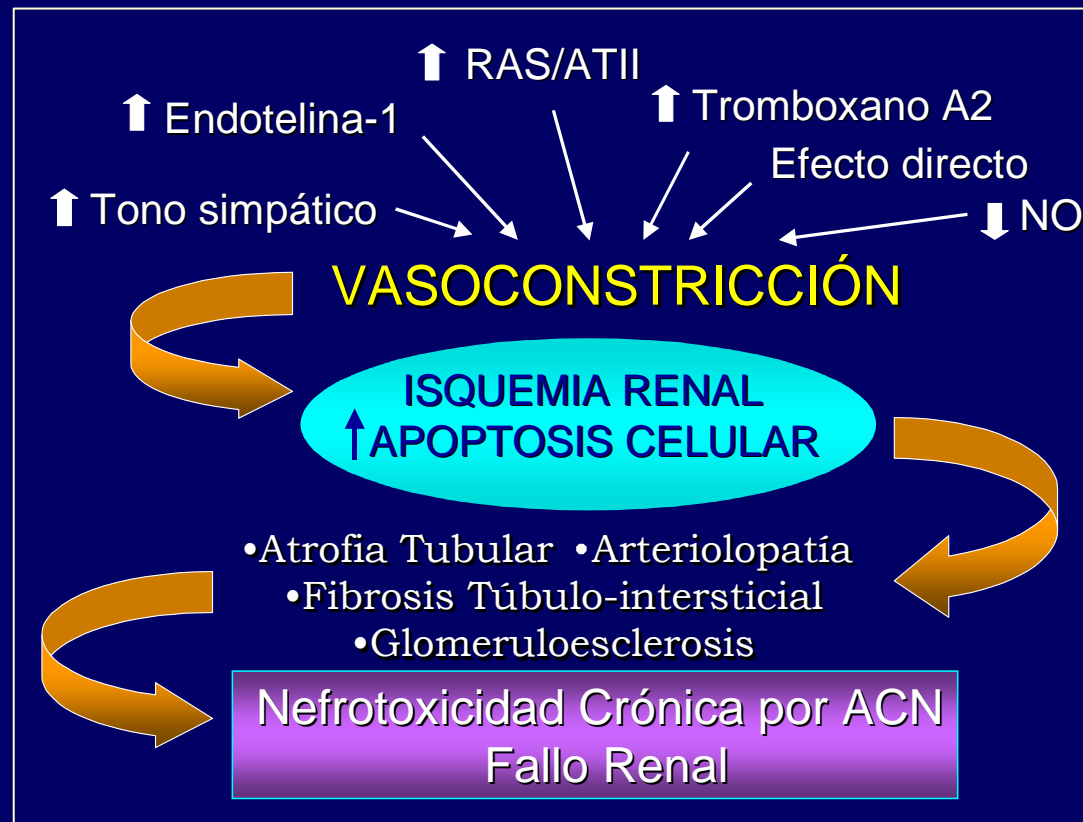
## NUESTRA EXPERIENCIA. HVH



# CONSECUENCIAS

- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
- **INSUFICIENCIA RENAL**
- ESTEATOSIS HEPATICA NO-ALCOHOLICA
- RECIDIVA AGRESIVA DEL VHC
- INTERFERENCIA CON INMUNOSUPRESION

# INSUFICIENCIA RENAL TRASPLANTE HEPATICO



HTA y DM → microangiopatía

# CONSECUENCIAS

- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
- INSUFICIENCIA RENAL
- **ESTEATOSIS HEPÁTICA  
NO-ALCOHÓLICA**
- RECIDIVA AGRESIVA DEL VHC
- INTERFERENCIA CON INMUNOSUPRESIÓN

# ESTEATOSIS HEPATICA NO-ALCOHOLICA

## TRASPLANTE HEPATICO

- Charlton M. Liver transpl 2001; 7 : 60
  - 1 año {
    - 60 % : EHNA
    - 5 % : Colostasis
    - 15 % : Hepatopatía enólica
    - 15% (VHC+) : Esteatosis grado II
- Contos MJ. Liver Transpl 2001; 7 : 363
  - TH x EHNA { 50% a 2 años
  - TH x C Criptogenetica { 100% a 5 años
- Seo S . Liver Transpl 2007; 13 : 844
  - Esteatosis hepatica de novo : 20%
  - Esteatohepatitis : 10%
  - Factor de riesgo : Incremento BMI > 10%

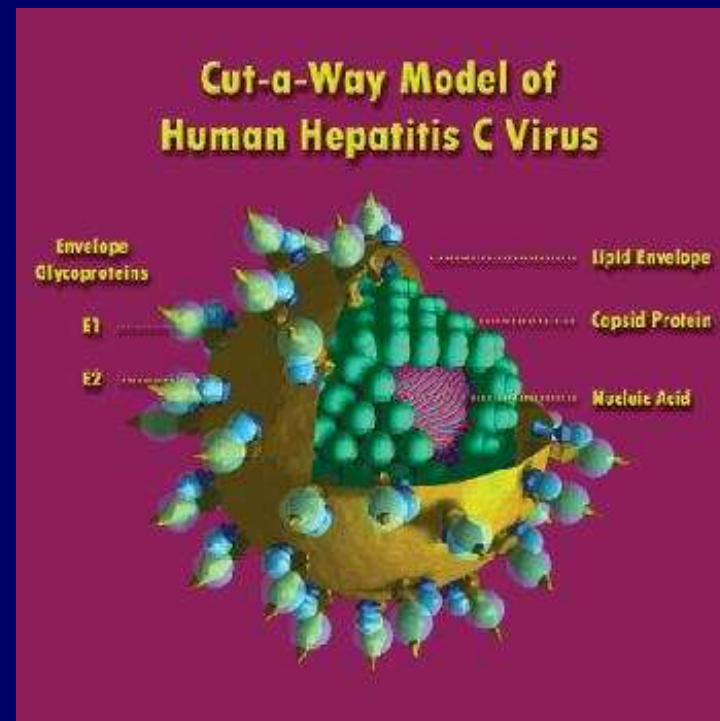
# CONSECUENCIAS

- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
- INSUFICIENCIA RENAL
- ESTEATOSIS HEPATICA NO-ALCOHOLICA
- **RECIDIVA AGRESIVA  
DEL VHC**
- INTERFERENCIA CON INMUNOSUPRESION

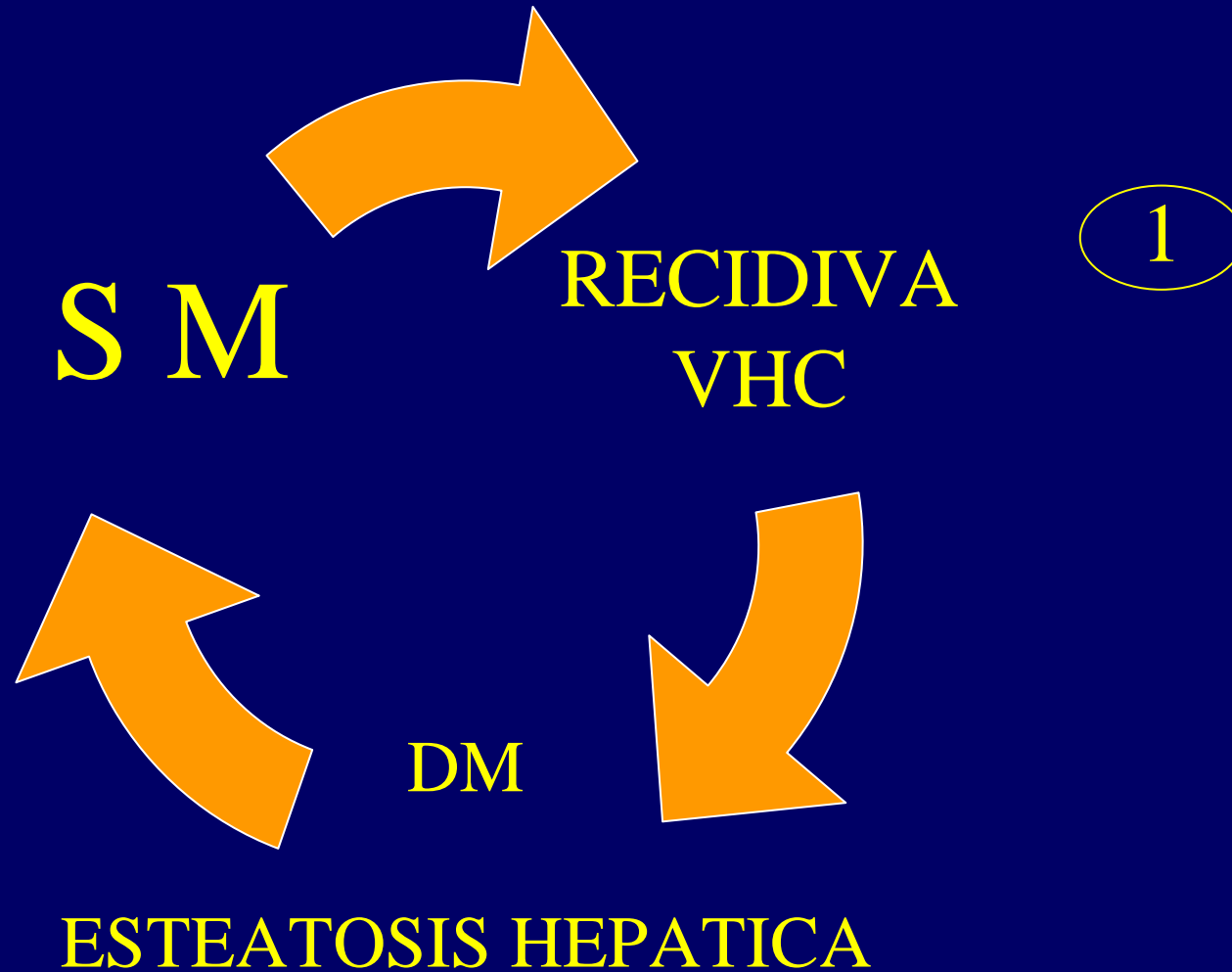
# RECIDIVA DEL VIRUS C TRASPLANTE HEPATICO

---

RECIDIVA UNIVERSAL DEL 100%  
NO HAY UN TRATAMIENTO SEGURO Y EFICAZ



# RECIDIVA DEL VHC TRASPLANTE HEPATICO



# RECIDIVA VHC POST-TH

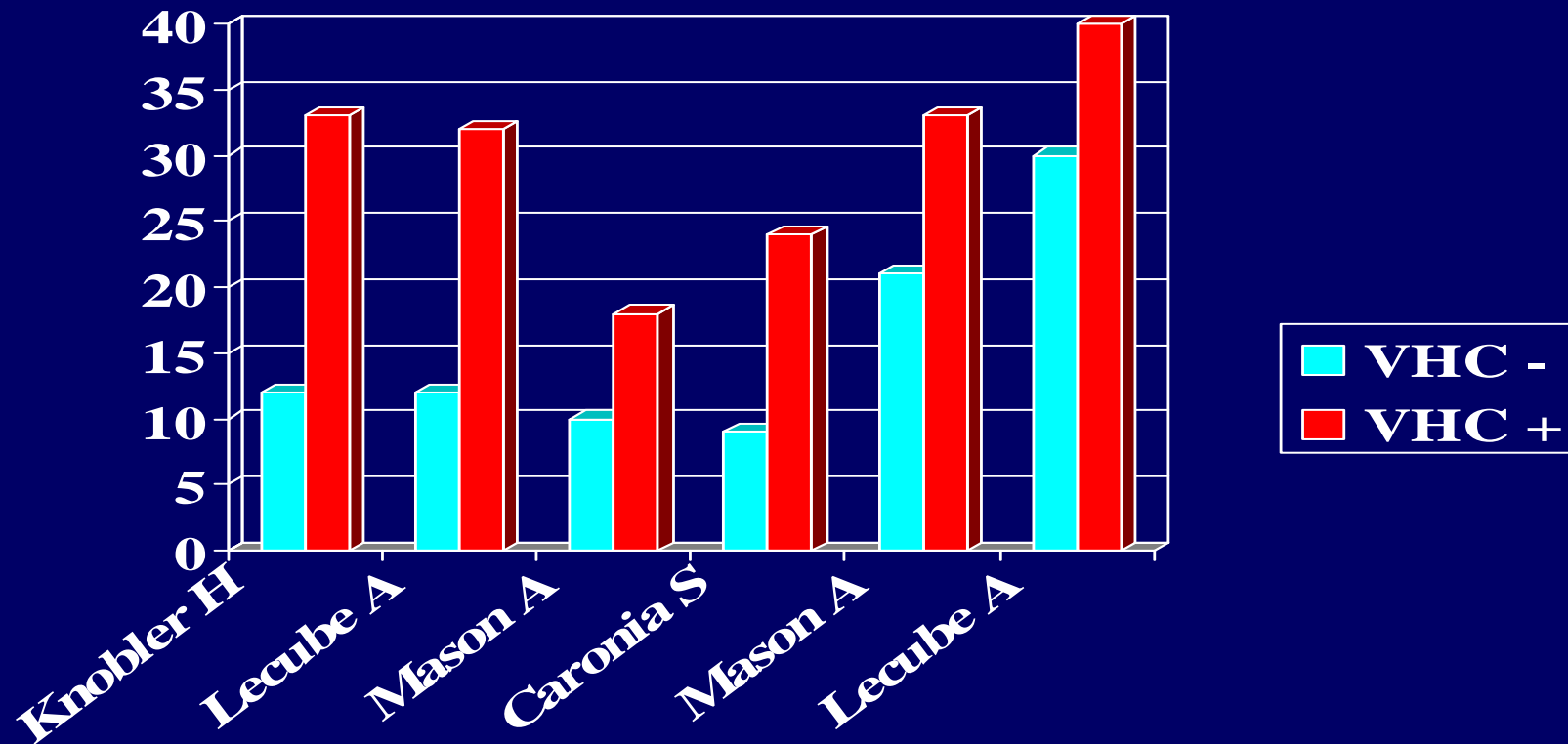
## CONEXION VHC-DM POBLACION GENERAL

Hepatopatia VHC

< 0.05

Cirrosis VHC

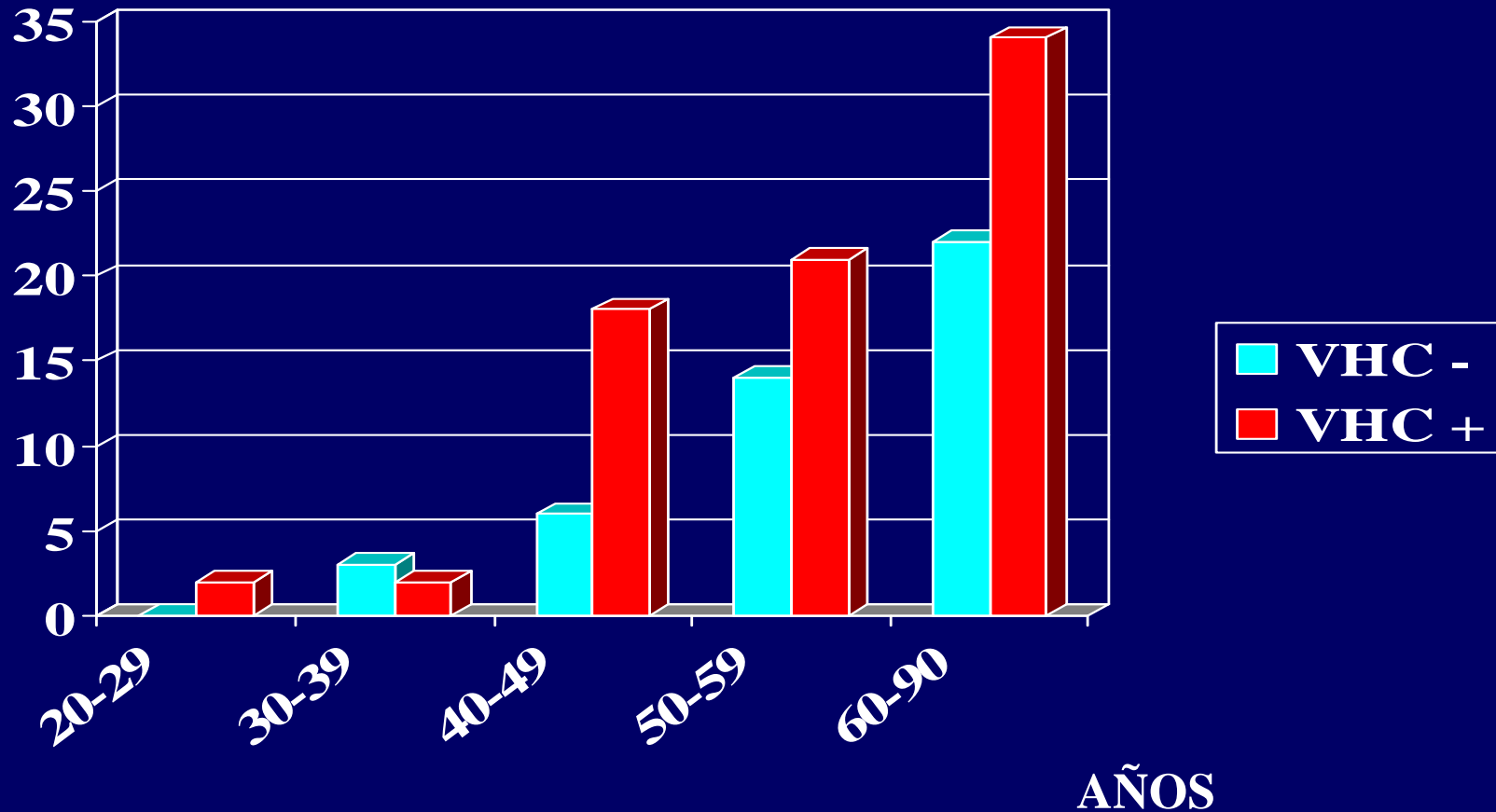
ns



# RECIDIVA VHC POST-TH

## CONEXION VHC-DM POBLACION GENERAL AJUSTADO POR EDAD

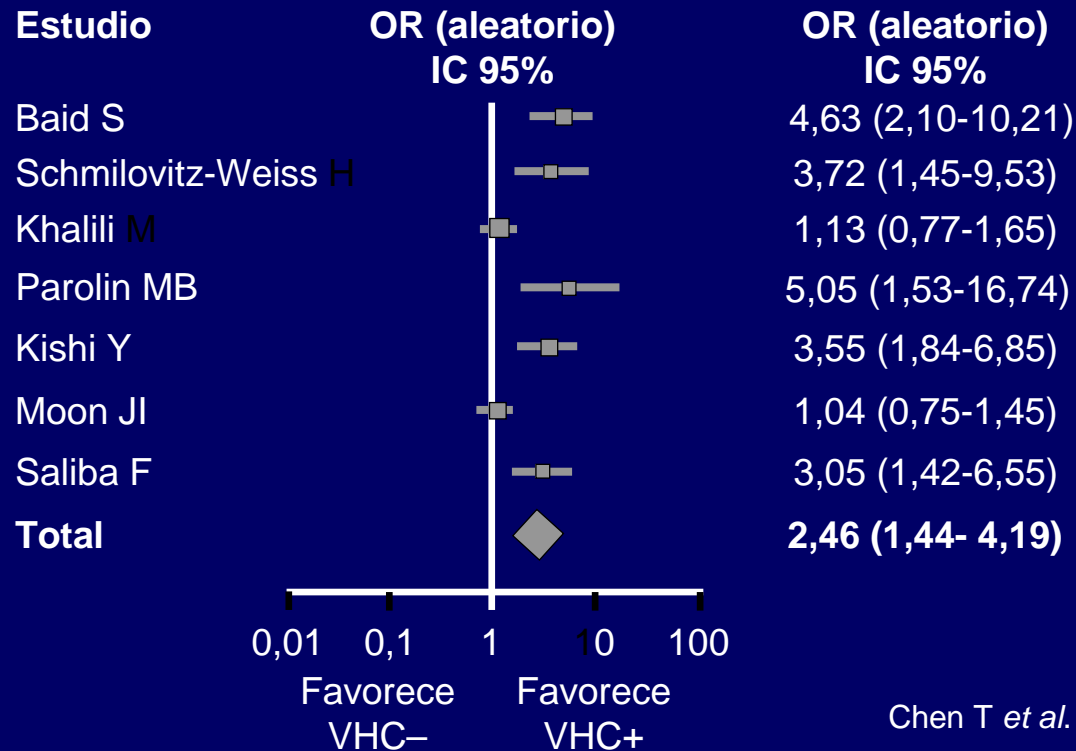
DM II



# RECIDIVA VHC POST-TH

## CONEXIÓN VHC-DM POST-TH

- El VHC aumenta el riesgo de DMNA (OR 2,46; IC 95% 1,44-4,19)



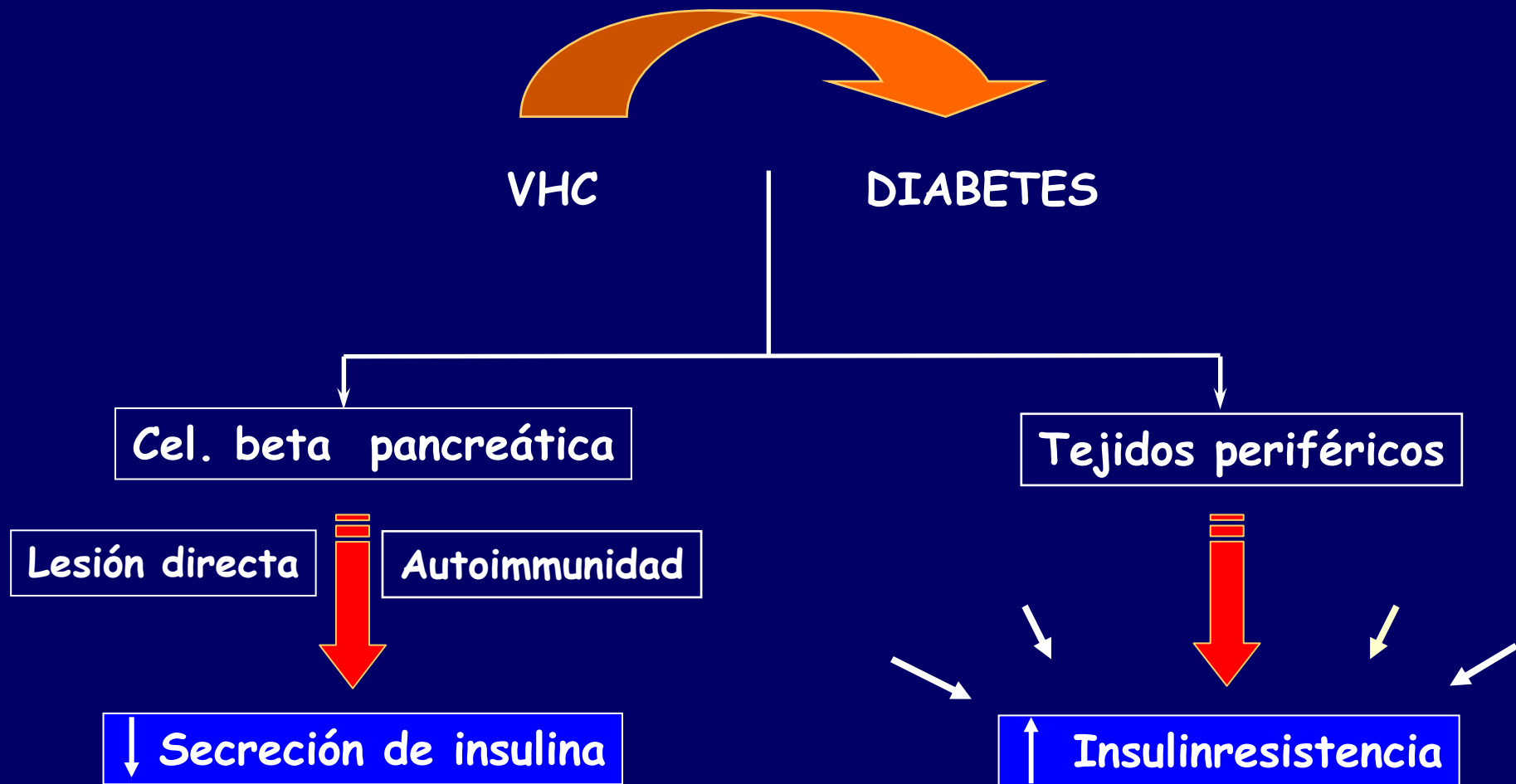
TESIS DOCTORAL. Dra Dopazo. UAB. 2007. Directora de tesis Dra Bilbao, Dr Balsells

Variable	Estimación de parámetro	Error Standard	Pr > ChiSq	Odds Ratio	IC (95%)
VHC preTH	0,6464	0,1761	0,0002	3,643	1,827

# RECIDIVA VHC POST-TH

## CONEXIÓN VHC-DM POST-TH

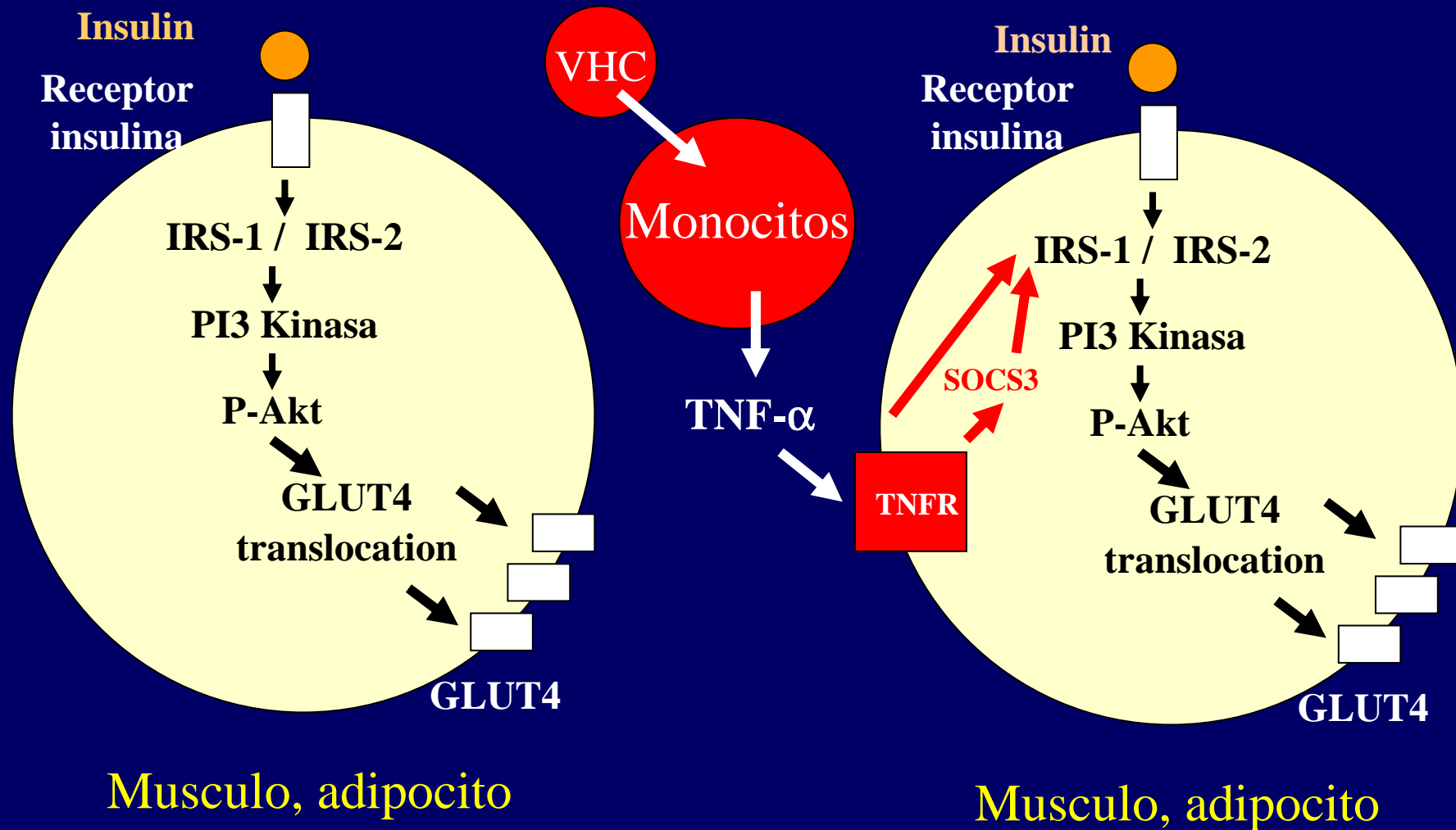
### ETIOPATOGENIA



# RECIDIVA VHC POST-TH

## CONEXIÓN VHC-DM POST-TH

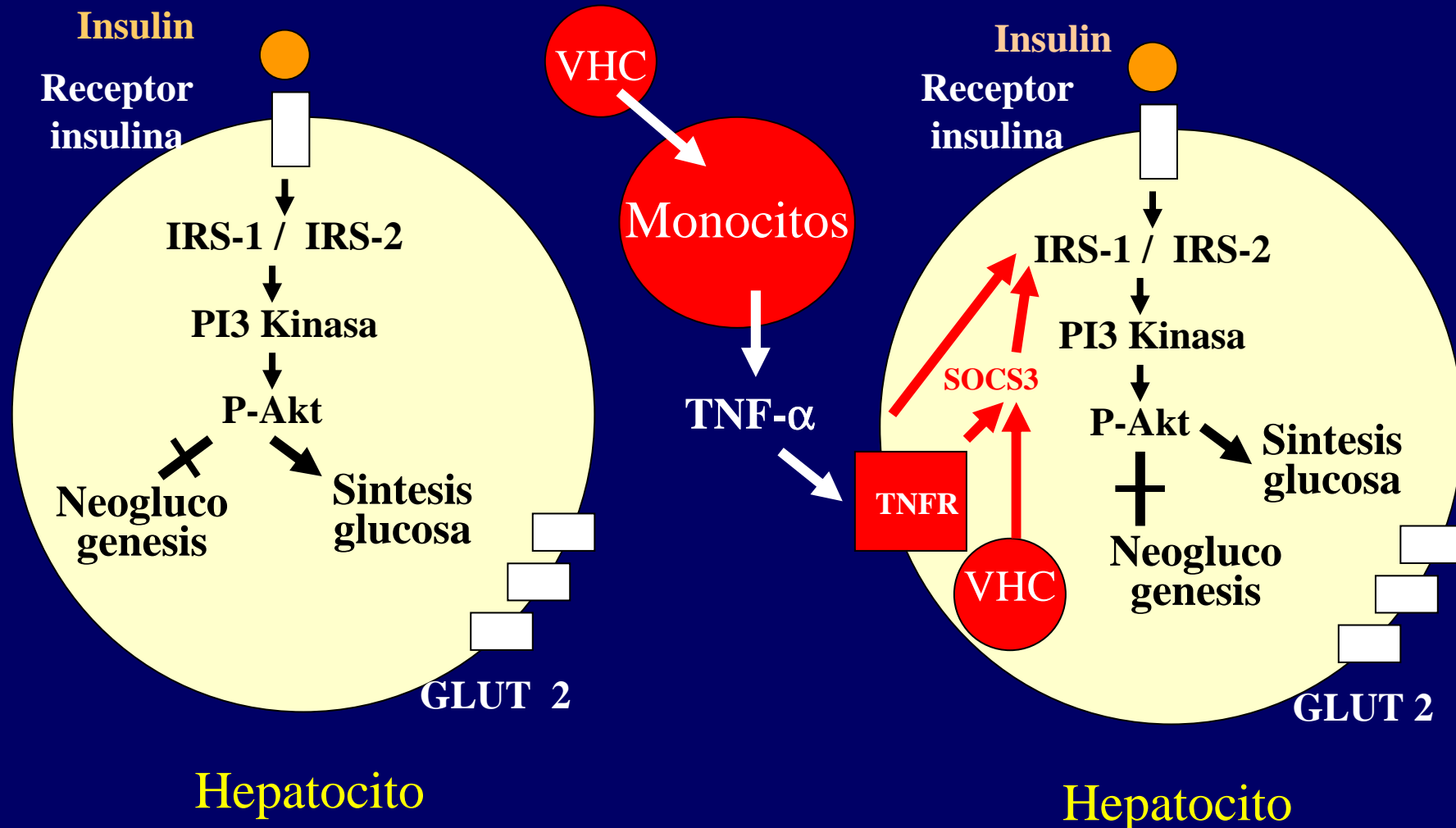
### ETIOPATOGENIA



# RECIDIVA VHC POST-TH

## CONEXIÓN VHC-DM POST-TH

### ETIOPATOGENIA

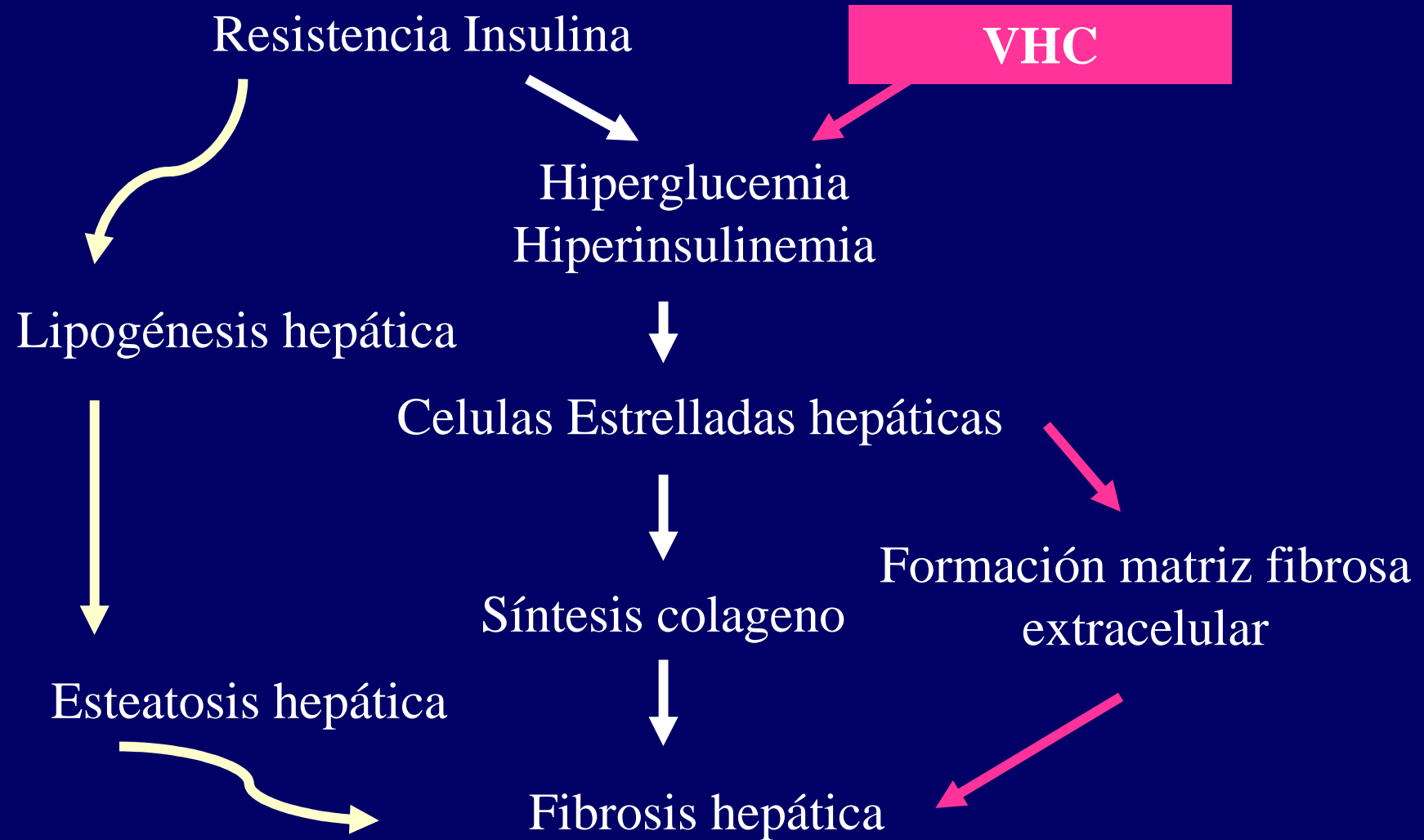


# RECIDIVA DEL VHC TRASPLANTE HEPATICO



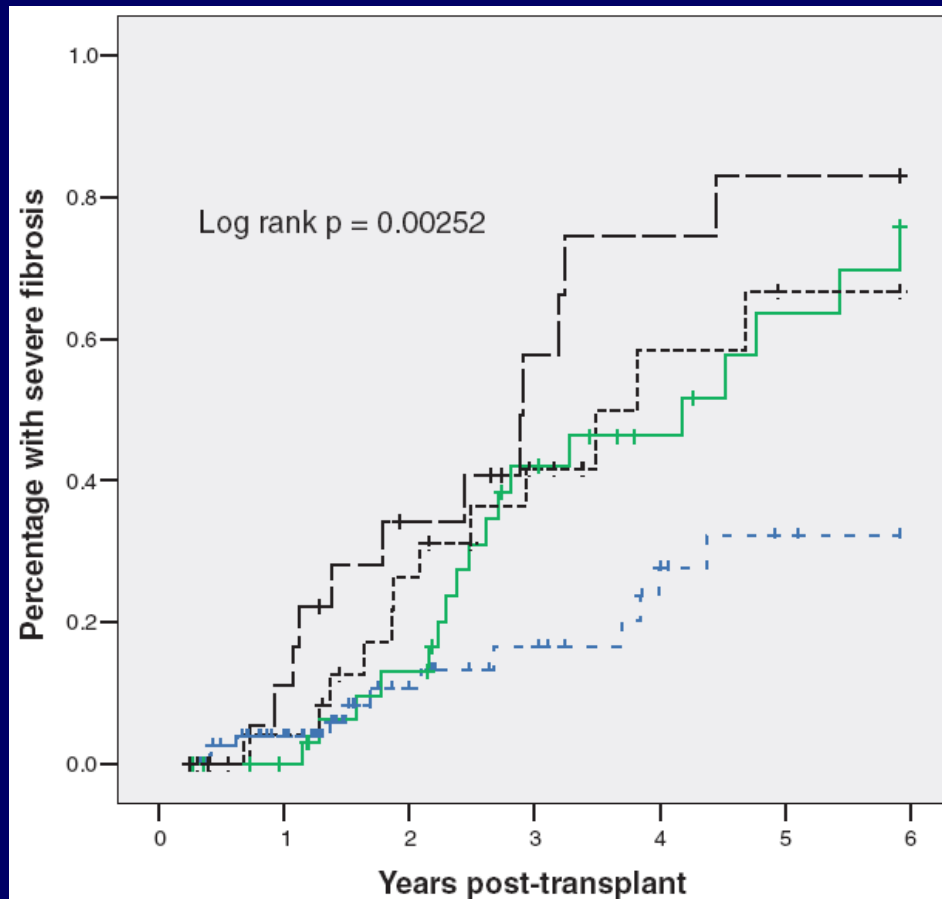
# RECIDIVA VHC POST-TH

## DM POST-TH + VHC : ETIOPATOGENIA FIBROSIS



# RECIDIVA VHC POST-TH DM y PROGRESION A FIBROSIS POST-TH

Risk of fibrosis score  $\geq$  F4 (Ishak) in 166 patients



- + No DM and donor age <55
- + Diabetes and donor age <55
- + No diabetes and donor age >55
- + Diabetes and donor age >55

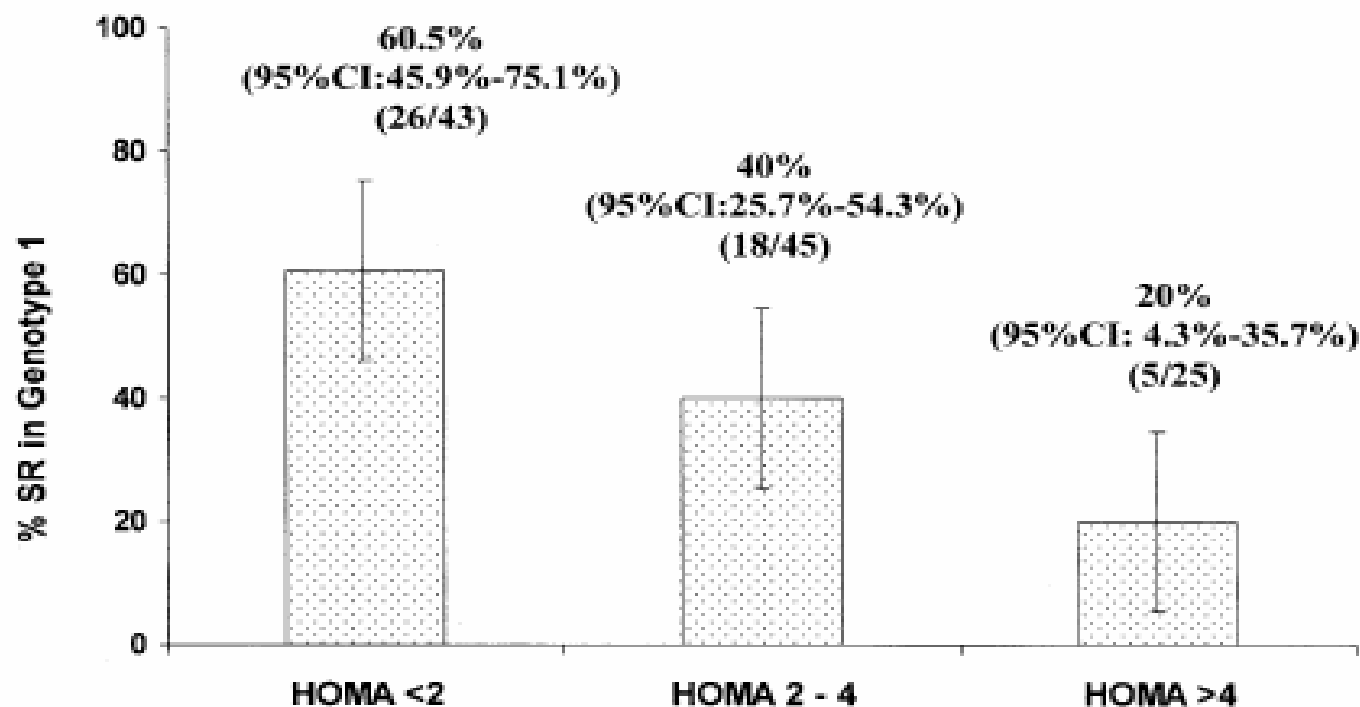
**Table 8:** Factors in a multivariate Cox proportional hazards model that predict progression to bridging fibrosis/cirrhosis

	Hazard ratio	95% CI	p Value
Diabetes	1.947	1.134–3.345	0.016
Tacrolimus (vs. Cyclosporin)	2.017	1.096–3.713	0.024
Donor age >55 years	2.014	1.161–3.492	0.013

Foxton MR, et al. Am J Med 2006

# RECIDIVA VHC POST-TH DM y RESPUESTA ANTIVIRAL

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulina (mU/ml)} \times \text{Glucemia (nmol/L)}}{22.5}$$

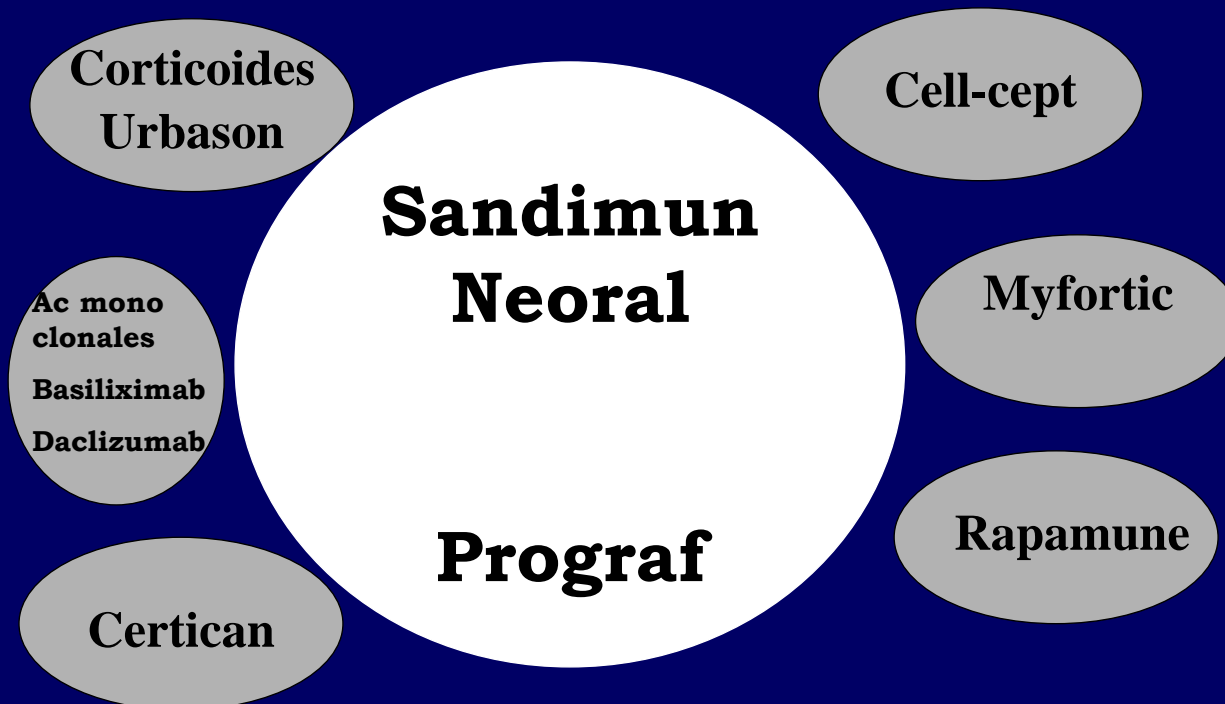


**Figure 1.** Sustained response rate in patients infected by genotype 1 and segregated with respect to insulin resistance index (HOMA <2, 2-4, and >4; odds ratio, 2.43; 95% CI, 1.41-4.20;  $P = .004$ ).

# **RECIDIVA VHC POST-TH**

## **IMMUNOSUPRESOR IDEAL**

- PROPIEDADES INMUNOSUPRESORAS
- PROPIEDADES ANTIVIRALES
- POCA CAPACIDAD DIABETOGENICA



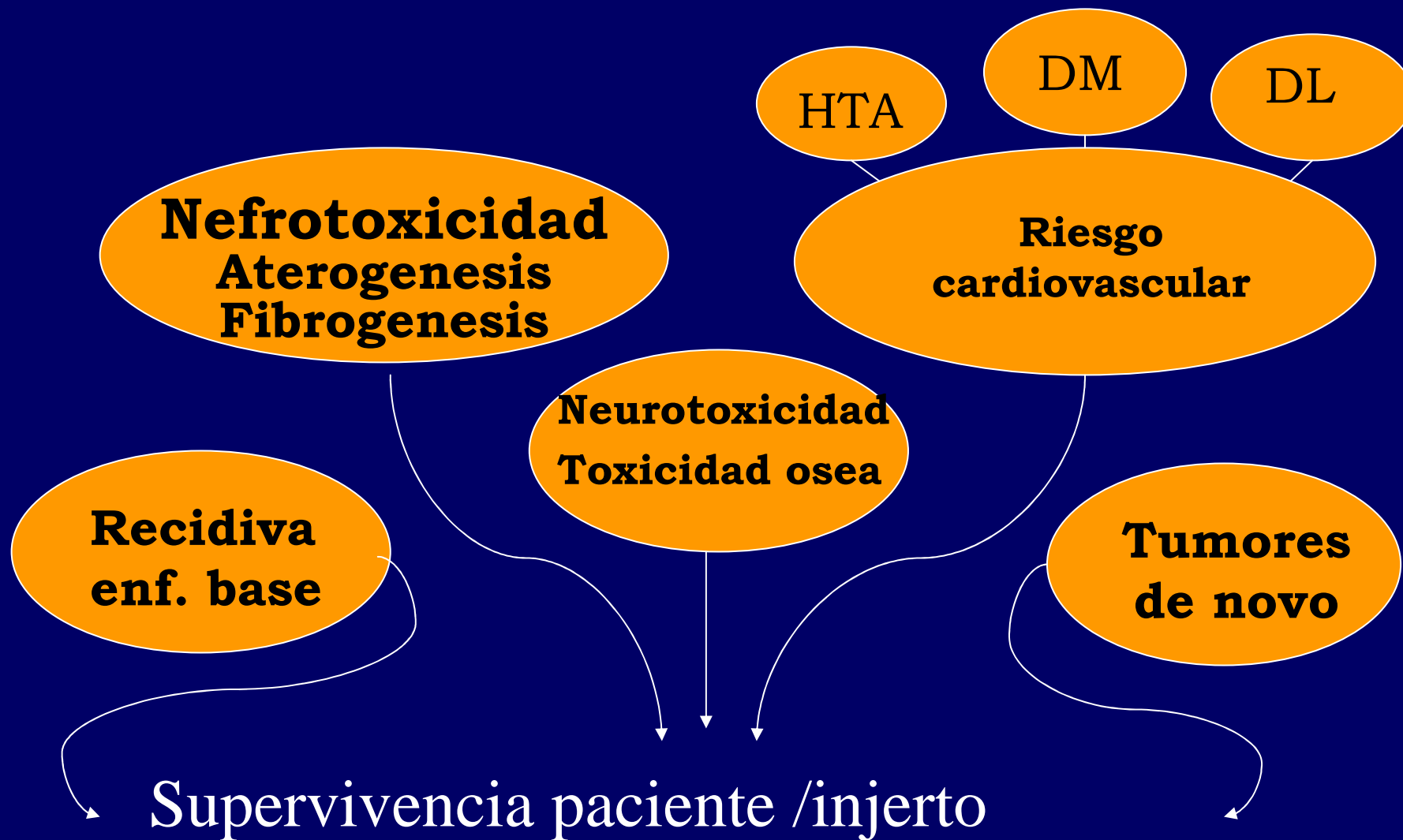
# CONSECUENCIAS

- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
- INSUFICIENCIA RENAL
- ESTEATOSIS HEPATICA NO-ALCOHOLICA
- RECIDIVA AGRESIVA DEL VHC

- **INTERFERENCIA CON  
INMUNOSUPRESION**

# COMPLICACIONES LARGO PLAZO

## Ciclosporina Neoral y Tacrolimus



# TOXICIDAD INMUNOSUPRESORES

<u>Fármaco</u>	<u>CSA</u>	<u>Tac/Adv</u>	<u>Rapa/Ever</u>	<u>MMF/Myfor</u>	<u>AZA</u>	<u>Pred</u>
Nefrotoxicidad	+++	++	-	-	-	-
Hipert. Arterial	+++	++	-	-	-	++
Diabetes	++	+++	-	-	-	++
Neurotoxicidad	+++	+++	-	-	-	+
Osteoporosis	+	-	-	-	-	+++
Crecimiento	-	-	?	-	-	+++
Hiperpl gingival	+++	-	-	-	-	-
Alt estética	+++	-	-	-	-	+++
	hirsutismo	alopecia				
Alt. digestivas			+	+		
Lipidos	+	-	+++	-	-	++
Citopenia	-	-	++	++	++	+
Inhi.cicatrización			++			
Antiproliferativo			++	+		

# SIGLO XXI

# INMUNOSUPRESION

**1° DOSIS : Kg de peso / día**

**DOSIS SUCESIVAS :**

## Eficacia

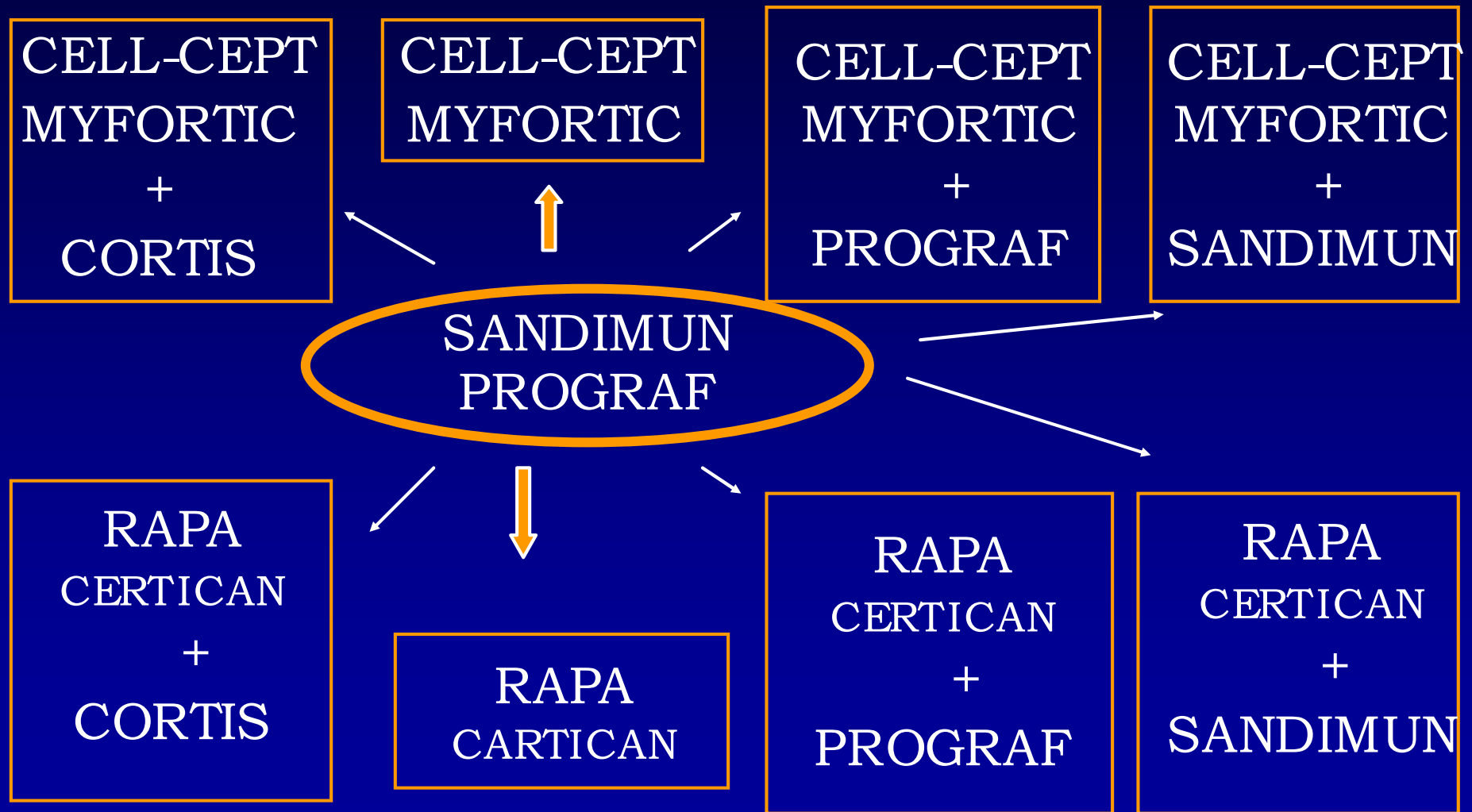
- F. hepática
- Niveles correctos



## Efectos Adversos

- F.Renal
- Hematologia
- Glucemia
- Dislipemia

# ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS



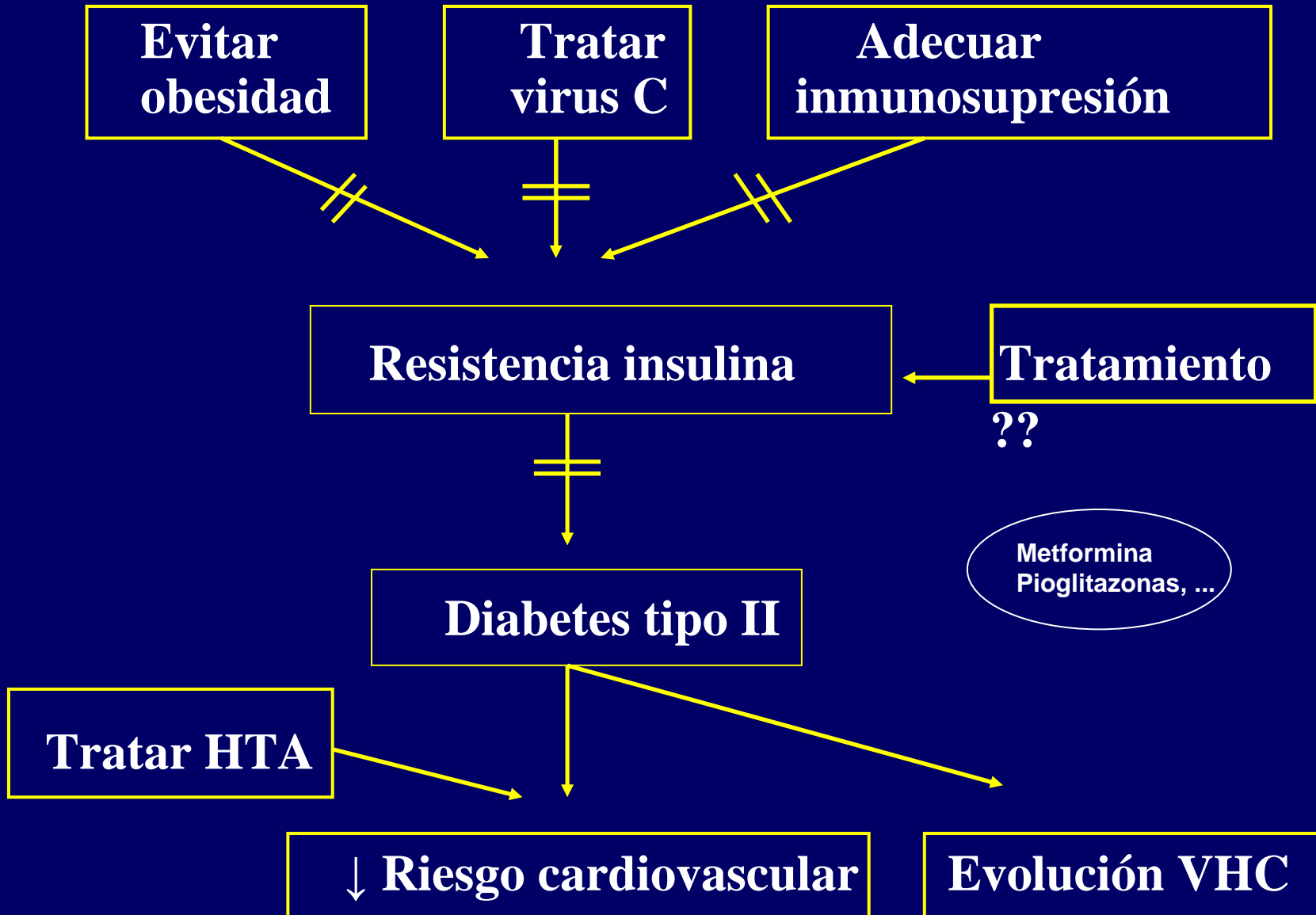
# CONCLUSIONES

1.- El Síndrome Metabólico es un fenómeno en aumento tanto antes como después del trasplante.

2.- El Síndrome Metabólico tiene una importante repercusión en la supervivencia post-trasplante :

- .- ↑ complicaciones cardiovasculares
- .- Se asocia a peor evolución del VHC

# CONCLUSIONES



**Objetivo del TH:  
Alargar la vida y la calidad de vida**

