

Trabajo de investigación

Programa de Doctorat de Medicina Interna, 2011

Convocatoria septiembre

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

TRATAMIENTO INTENSIFICADO DE LA GLUCEMIA  
MEDIANTE ESQUEMA BASAL-BOLUS COMPARADO CON  
TRATAMIENTO CONVENCIONAL MEDIANTE ESCALA  
MÓVL DE INSULINA EN PACIENTES SOMETIDOS A  
TRASPLANTE HEPÁTICO

Alumno: AGUSTÍN RAMOS PROL, Licenciado en Medicina por la  
Universidad de Valencia.

Directores:

- ALBERT GODAY ARNO. Profesor Titular de Medicina por la  
Universitat Autònoma de Barcelona. Médico Especialista en  
Endocrinología y Nutrición del Hospital del Mar de Barcelona.
- JUAN FRANCISCO MERINO TORRES. Doctor en Medicina y  
Cirugía por la Universitat de Barcelona. Profesor Asociado de  
medicina por la Universitat de Valencia. Jefe de Servicio de  
Endocrinología y Nutrición en el Hospital La Fe de Valencia.

## **ÍNDICE DE CONTENIDOS**

I.	RESUMEN Y PALABRAS CLAVES.....	3
II.	INTRODUCCIÓN.....	4
III.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	8
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	
	1. Características del estudio y pacientes.....	10
	2. Protocolo y definiciones.....	12
	3. Estadística.....	23
V.	RESULTADOS	
	1. Estudio descriptivo.....	27
	2. Estudio comparativo.....	50
VI.	DISCUSIÓN	
	1. Aspectos epidemiológicos.....	208
	2. Control glucémico durante la hospitalización.....	210
	3. Estudio comparativo.....	214
	4. Limitaciones del estudio.....	223
VII.	CONCLUSIONES.....	224
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	225
IX.	ANEXOS.....	229

## **I.RESUMEN**

Diversos estudios han puesto de manifiesto la asociación entre hiperglucemia y peor pronóstico en el paciente hospitalizado, tanto en el campo médico como en el quirúrgico. Esta asociación no implica una relación causa-efecto en el peor pronóstico, y los estudios realizados en este tema no han concluido definitivamente, si la hiperglucemia es una mera manifestación de la gravedad de la enfermedad, o si realmente predispone a un peor pronóstico. El objetivo del presente trabajo es estudiar el impacto en la morbilidad hospitalaria del tratamiento intensivo de la glucemia en pacientes sometidos a trasplante hepático.

Diversos estudis han posat de manifest l'associació entre hiperglucèmia i pitjor pronòstic en el pacient hospitalitzat, tant en el camp mèdic como en el quirúrgic. Aquesta associació no implica una relació causa-efecte en el pitjor pronòstic, i els estudis realitzats en aquest tema no han conclòs definitivament, si la hiperglucèmia és una mera manifestació de la gravetat de la malaltia, o si realment predisposa a un pitjor pronòstic. L'objectiu d'aquest treball és estudiar l'impacte en la morbiditat hospitalària del tractament intensiu de la glucèmia en pacients sotmesos a trasplantament hepàtic.

### **PALABRAS CLAVE**

Control intensivo de la glucemia, trasplante hepático, morbilidad

Control intensiu de la glucèmia, trasplantament hepàtic, morbiditat

## **II. INTRODUCCIÓN**

### a) Diabetes e hiperglucemia en el paciente hospitalizado:

La diabetes mellitus (DM) 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 en 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<sup>1</sup>. La prevalencia estimada de diabetes en pacientes hospitalizados es de 12,4 a 25%<sup>2</sup>. La diabetes se asocia a mayor morbilidad y costes económicos durante la estancia en el hospital<sup>3</sup>.

La hiperglucemia también se puede producir como respuesta al estrés de la enfermedad. La hiperglucemia inducida por estrés es común en pacientes críticos, incluso en pacientes sin antecedentes conocidos de diabetes<sup>4,5</sup>. 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 glucogenolisis<sup>6</sup>, 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 críticos<sup>7</sup>.

### b) Impacto del control glucémico en los pacientes críticos:

En diversos estudios se ha demostrado que la hiperglucemia se asocia a mayor morbimortalidad en el paciente crítico<sup>8,9</sup>, pero en estos estudios no se demuestra si la hiperglucemia es únicamente consecuencia de la situación de estrés, o 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<sup>2</sup>.

En el año 2001 Van den Berghe y colaboradores publicaron un estudio prospectivo en pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos del Hospital Universitario de Gasthuisberg (Bélgica), en el que se concluyó que la terapia intensiva de insulina para mantener la euglucemia redujo la mortalidad durante la estancia hospitalaria de 10,9% a 7,2%. La American Diabetes Association y otras asociaciones recomendaron a partir de entonces el uso de terapia intensiva de insulina en enfermos críticos<sup>10</sup>. En cambio, estudios posteriores, como los publicados por Van den Berghe o Brunkhorst, en los que se comparaba la terapia intensiva de insulina con la terapia convencional en pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos no quirúrgicos, no demostraron el beneficio en la mortalidad que sí se había encontrado en los pacientes críticos quirúrgicos<sup>11,12</sup>. Un hallazgo constante en estos estudios es el incremento de riesgo de hipoglucemia severa.

Recientemente, el estudio multicéntrico NICE-SUGAR realizado en 1064 pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos tanto quirúrgicos como no quirúrgicos concluyó que la terapia intensiva de insulina para conseguir controles de glucemia entre 81 y 108 mg/dl producía mayor mortalidad total y mayor riesgo de hipoglucemia severa (glucemia < 40 mg/dl) que la terapia convencional para conseguir objetivos de glucemia por debajo de 180 mg/dl<sup>13</sup>.

Los resultados de este estudio motivaron a Griesdale y colaboradores a realizar un metaanálisis de 26 estudios que incluían 13500 pacientes y concluyeron que la terapia intensiva de insulina no producía efecto en la mortalidad total de los pacientes, aunque podía disminuir la mortalidad en pacientes de cuidados intensivos quirúrgicos<sup>14</sup>. 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 en los distintos estudios.

Por lo tanto, a día de hoy, aunque la terapia intensiva de insulina está recomendada por las organizaciones de endocrinología y diabetes, todavía existe un debate abierto sobre el beneficio real de la terapia en pacientes críticos, que sólo parece haberse confirmado en pacientes quirúrgicos.

c) Impacto del control glucémico en el paciente trasplantado:

A diferencia de la gran cantidad de estudios que describen el impacto del control intensivo de la glucemia en pacientes de la unidad de cuidados intensivos, quirúrgicos y no quirúrgicos; existen muy pocos artículos que estudien el impacto del control intensivo de la glucemia en el campo del trasplante de órganos.

No existen estudios prospectivos sobre este tema, y hay que remitirse a estudios retrospectivos que, en su mayoría, tienen escaso número de pacientes. Un abstract del año 2000 informó de la existencia de correlación entre la hiperglucemia en pacientes diabéticos y el rechazo de trasplante renal<sup>15</sup>. Otros dos estudios realizados en pacientes no diabéticos, publicaron la existencia de asociación entre los niveles de glucemia alcanzados inmediatamente tras la cirugía y el rechazo agudo del trasplante renal<sup>16,17</sup>.

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<sup>18,19</sup>. 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.

Ammori y colaboradores publicaron una asociación significativa entre niveles de glucemia mayores de 150 mg/dl y un incremento de la tasa de infecciones a los 30 días y la mortalidad al año en pacientes sometidos a trasplante hepático, comparado con un grupo de control intensivo con glucemias menores de 150 mg/dl<sup>20</sup>. Posteriormente, en 2009 Park y colaboradores publicaron un estudio realizado en 680 pacientes sometidos a trasplante hepático, donde niveles de glucemia elevados durante la intervención se asociaron a mayor tasa de infecciones al comparar con un grupo normoglucémico<sup>21</sup>.

Recientemente, Keegan y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo observacional, en el que se comparó un grupo control de 84 pacientes sometidos a trasplante hepático en 2003 con otro grupo de 77 pacientes sometidos a trasplante hepático en 2007, en los que se aplicó un protocolo de control glucémico estricto. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad al año ni en la tasa de deterioro de función del órgano transplantado<sup>22</sup>.

d) Control glucémico en nuestro hospital:

En 2007 se implanta en nuestro hospital el “protocolo de manejo de la glucemia en el paciente hospitalizado”, desarrollando las pautas a seguir en las distintas salas de agudos, quirófanos y hospitalización convencional, evitando en la medida de lo posible las pautas móviles convencionales.

El presente estudio se ha diseñado para comparar los resultados previos con la pauta convencional (grupo control) con los obtenidos acorde a un protocolo de manejo intensificado con pautas de insulina intravenosa o basal-bolus con correcciones. Estos protocolos están recogidos en el libro publicado por el servicio de Endocrinología y Nutrición de nuestro hospital<sup>23</sup>.

### **III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

Diversos estudios han puesto de manifiesto la asociación entre hiperglucemia y peor pronóstico en el paciente hospitalizado, tanto en el campo médico como en el quirúrgico. Esta asociación no implica una causalidad en el peor pronóstico, y los estudios realizados en este tema no han concluido definitivamente, si la hiperglucemia es una mera manifestación de la gravedad de la enfermedad, o si realmente predispone a un peor pronóstico. Se han publicado pocos artículos que estudien el beneficio del tratamiento intensivo con insulina para conseguir objetivos de glucemia más estrictos en el campo del trasplante de órganos y, en ocasiones, los resultados no concuerdan entre sí. En el paciente sometido a trasplante hepático se producen niveles de glucemia muy elevados, sobre todo los primeros días tras la cirugía, como consecuencia del estado de intolerancia hidrocabonada que presentan los pacientes con cirrosis, por la situación de estrés que produce la propia cirugía y por las altas dosis de corticoides que se administran los primeros días tras el trasplante.

Se plantean dos hipótesis principales:

1. La primera de ellas considera como hipótesis nula que, en pacientes sometidos a trasplante hepático, el control estricto de glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina no aporta beneficios en la mortalidad durante la estancia hospitalaria, en comparación con un control convencional de la glucemia basado en el esquema de escala móvil de insulina. En caso de rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa considera que el control estricto de la glucemia disminuye la mortalidad intrahospitalaria tras el trasplante hepático.
2. La segunda de ellas considera como hipótesis nula que, en pacientes sometidos a trasplante hepático, el control estricto de glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina no aporta beneficios en la morbilidad (tasa de infecciones, tasa de rechazo del órgano trasplantado, función del órgano trasplantado, requerimientos de transfusión de hematíes, plaquetas o plasma, requerimientos de ventilación mecánica, requerimientos de terapia renal sustitutiva, reingreso en la unidad de cuidados intensivos), en comparación con un control convencional de la

glucemia basado en el esquema de escala móvil de insulina. En caso de rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa considera que el control estricto de la glucemia disminuye la morbilidad durante la estancia hospitalaria en el paciente sometido a trasplante hepático.

Por lo tanto, los objetivos principales del presente estudio son:

1. Estudiar el impacto del control estricto de la glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina en la mortalidad del paciente sometido a trasplante hepático, en comparación con el control menos estricto de la glucemia basado en el esquema de escala móvil de insulina.
2. Estudiar el impacto del control estricto de la glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina mejora la morbilidad del paciente sometido a trasplante hepático, en comparación con el control menos estricto de la glucemia basado en el esquema de escala móvil de insulina.

Además, se plantean como objetivos secundarios:

1. Estudiar el impacto de la diabetes en las variables de morbimortalidad durante la estancia en el hospital tras el trasplante hepático
2. Estudiar los objetivos principales en el subgrupo de pacientes con diabetes conocida antes del trasplante hepático.
3. Estudiar los objetivos principales en el subgrupo de pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante hepático.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO Y PACIENTES**

El presente trabajo es un estudio preliminar acerca del impacto en la morbimortalidad del tratamiento intensivo con insulina para conseguir controles estrictos de glucemia en pacientes sometidos a trasplante hepático.

Se comparó una cohorte de pacientes que fueron trasplantados durante el período de tiempo comprendido entre marzo de 2010 y febrero de 2011, en los que se aplicó un tratamiento intensivo de insulina para conseguir controles estrictos de glucemia; con una serie de pacientes que fueron trasplantados desde enero de 2005 hasta diciembre de 2005, en los que los objetivos de glucemia eran más laxos, y el tratamiento de la hiperglucemia estaba basado en la escala móvil de insulina.

La serie de pacientes en los que se aplicó el tratamiento intensivo de insulina, fue recogida de manera observacional, consecutiva y prospectiva. Los pacientes habían sido previamente aceptados como candidatos a trasplante hepático por la Unidad Hepática. La serie de pacientes pertenecientes al grupo control, se recogió de manera observacional y retrospectiva.

La muestra recogida corresponde a 94 pacientes en el grupo de estudio y a 92 pacientes en el grupo control. Los datos demográficos, antecedentes patológicos, factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad), variables relacionadas con la diabetes (complicaciones micro y macroangiopáticas, tratamiento actual), antecedentes de eventos isquémicos previos, etiología del trasplante hepático (fallo hepático fulminante, cirrosis avanzada, carcinoma hepatocelular primario (HCC), metástasis de otros órganos), etiología de la cirrosis (alcoholismo, VHC, VHB, VHE, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP), esteatohepatitis no alcohólica (NASH)), presencia de HCC, coinfección con VIH, grado de cirrosis según el índice de MELD y de CHILD-P, fueron recogidos en el grupo de estudio según el conocimiento del paciente y mediante la revisión de la historia clínica del mismo, y en el grupo control mediante la revisión de la historia clínica de los pacientes trasplantados en el período de estudio.

La exploración física incluyó peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal y de cintura.

Durante la estancia en la unidad de reanimación se determinaron y recogieron los niveles de glucemia venosa y/o capilar que presentaban los pacientes cada 4 horas. Durante la estancia en sala de hospitalización se determinaron y recogieron los niveles de glucemia venosa basales (ayuno mínimo de 8 horas) y los niveles de glucemia antes de cada comida principal, mediante glucemia capilar. Con estos valores se calculó los niveles medios de glucemia durante las primeras 48 horas de estancia hospitalaria y hasta el décimo día de estancia hospitalaria.

En el décimo día de estancia hospitalaria se recogieron los valores de creatinina, urea, albúmina, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, recuento de plaquetas e índice de Quick. Así mismo, se calculó la función renal mediante los índices de Cockcroft y MDRD en el décimo día de estancia hospitalaria.

Al final de la estancia en el hospital se recogieron las siguientes variables: mortalidad, tiempo de estancia en reanimación, tiempo de estancia en sala de hospitalización, tiempo de estancia total en el hospital, necesidad de reingreso en la unidad de reanimación desde la sala de hospitalización, necesidad de terapia renal sustitutiva, necesidad de ventilación mecánica mayor de 24 horas, y tiempo (en horas) de ventilación mecánica, existencia de proceso infeccioso, infección de la herida quirúrgica, sepsis, infección mono o polimicrobiana, necesidad de uso de antibióticos específicos por infección, número de transfusión de unidades de hematíes, plaquetas y plasma, existencia de infarto miocárdico agudo, ictus isquémico o hemorrágico, episodio de disfunción del órgano injertado y grado de disfunción y existencia de rechazo agudo del injerto y grado de rechazo determinado por biopsia hepática. También se recogió el número total de hipoglucemias leves y graves ocurridas durante la estancia en la unidad de reanimación y durante la estancia total en el hospital.

## 2. PROTOCOLOS Y DEFINICIONES

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). Dentro de ellos se encuentran:

- Analítica convencional para recoger variables tales como: bioquímica básica con glucemia basal, creatinina y urea, GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina, bilirrubina total, albúmina, índice de Quick e INR, perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos).
- Determinación de hemoglobina glicada (HbA1c). En los pacientes del grupo control la HbA1c sólo se determinó en aquellos pacientes con diabetes conocida.
  - o 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%
- Cálculo de la función hepática previa al trasplante mediante los índices de MELD y de Child Pugh.
  - o El índice de MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) se calcula con los valores de bilirrubina total en mg/L, creatinina plasmática en mg/dL e INR. El valor es de 6 a 40. Un valor más bajo corresponde a un mejor pronóstico de supervivencia en un paciente con enfermedad hepática. El cálculo está basado en la siguiente fórmula:

$$MELD\ Score = 9,57 Ln (Creat) + 3,78 Ln (BT) + 11,2 Ln (INR) + 6,43$$

- o El índice de Child Pugh consta de 5 variables de las que 3 reflejan la función hepática (albúmina, bilirrubina e índice de Quick o INR) y 2 se refieren a complicaciones de la enfermedad (ascitis y encefalopatía). Cada variable se puntúa entre 1 y 3 puntos según el grado de afectación, por lo que la

puntuación mínima es de 5 puntos y la máxima de 15 (ver tabla 1). 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.

	1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS
Albúmina (g/L)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Índice de Quick o INR	> 50 < 1,7	30-50 1,8-2,3	< 30 > 2,3
Ascitis	Ausente	Tratable	Refractaria
Encefalopatía	Ausente	Grado I/II	Grado III/IV

**Tabla 1.** Índice de Child Pugh

La valoración de peso se realizó en una balanza mecánica y equilibrada con capacidad de hasta 200 kg y resolución de 100 g. Para la medición se solicitó al paciente que acudiera con ropa interior o bata muy liviana y sin zapatos. Se colocaba al paciente en el centro de la plataforma con los 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. Mediante el movimiento de las dos pesas (mayor y menor) se realizaba la lectura del peso en kilogramos y un decimal 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 realizaba 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 tope superior del tallímetro hasta entrar en contacto con la cabeza del paciente y se realizaba la lectura en centímetros.

El Índice de Masa Corporal se calculó según la fórmula:

$$\text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2 (\text{m}^2)$$

El Índice de Masa Corporal se clasificó según los criterios de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), en peso insuficiente (IMC < 18,5), normopeso (IMC: 18,5-24,9), sobrepeso grado I (IMC: 25-26,9), sobrepeso grado II (IMC: 27-29,9) y obesidad grado I (IMC: 30-34,9).

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 brazalete por encima del codo alineando la marca del mismo sobre la localización de la arteria braquial.

Para estimar la función renal se utilizaron las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD-6 (*Modification of Diet in Renal Disease*).

La fórmula de Cockcroft-Gault estima el aclaramiento de creatinina y requiere para su cálculo los niveles de creatinina en plasma en mg/dl, la edad en años y el peso en kg.

$$\text{Aclaramiento de creatinina} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso}}{72 \times \text{Creatinina en plasma}} \times 0,85 \text{ si es mujer}$$

La fórmula MDRD-6 estima la filtración glomerular, y requiere para su cálculo los niveles de creatinina (en mg/dL), urea (en mg/dL) y albúmina (en g/dL) en plasma, edad (en años), sexo y raza.

$$\text{FG estimado} = 170 \times (\text{creatinina})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 0,467)^{-0,170} \times (\text{albúmina})^{0,318} \\ \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$$

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 de La Fe (ANEXO 2).

Los objetivos de control glucémico fueron distintos en el grupo control del 2005, menos estrictos al no estar todavía implantado el actual protocolo; y en el grupo de estudio, más estrictos según el protocolo actual. Así mismo, los objetivos también fueron distintos durante la estancia en reanimación y durante la estancia en sala de hospitalización (ver tabla 2):

1. Control glucémico en el grupo control:
  - a. Estancia en reanimación: los objetivos de control glucémico fueron presentar glucemias medias por debajo de 180 mg/dL.
  - b. Estancia en sala de hospitalización: los objetivos de control glucémico fueron presentar glucemias en ayunas por debajo de 140 mg/dL y el resto de glucemias por debajo de 200 mg/dl.
2. Control glucémico en el grupo de estudio:
  - a. Estancia en reanimación: los objetivos de control glucémico fueron presentar glucemias medias por debajo de 140 mg/dL.
  - b. Estancia en sala de hospitalización: los objetivos de control glucémico fueron presentar glucemias en ayunas por debajo de 126 mg/dL y el resto de glucemias por debajo de 180 mg/dl.

	OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO	
	Reanimación	Sala
GRUPO CONTROL	< 180 mg/dL	Ayunas < 140 mg/dL Resto < 200 mg/dL
GRUPO ESTUDIO	< 140 mg/dL	Ayunas < 126 mg/dL Resto < 180 mg/dL

**Tabla 2.** Objetivos glucémicos del paciente hospitalizado

Las pautas de tratamiento utilizadas en el grupo control y en el grupo de estudio también fueron distintas.

1. Grupo control:

- a. Estancia en reanimación: se utilizó insulina cristalina de acción rápida de administración intravenosa cada 6 horas, según la pauta de escala móvil de insulina. Esta pauta consiste en administrar una cantidad de insulina prefijada según los valores de glucemia que presenta el paciente.
- b. Estancia en sala de hospitalización: se utilizó insulina isofánica protamina de acción intermedia (NPH) cada 12 horas de administración subcutánea, si el paciente la requería para controlar la glucemia basal; e insulina cristalina de acción rápida de administración subcutánea en las comidas principales según la pauta de escala móvil de insulina.

2. Grupo estudio:

- a. Estancia en reanimación: se utilizó insulina cristalina de acción rápida de administración intravenosa cada 6 horas, según la pauta de escala móvil de insulina. En caso de no conseguir los objetivos con esta pauta, se cambió a tratamiento mediante perfusión continua intravenosa de insulina, que se preparó diluyendo 50 UI de insulina cristalina 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 de nuestro hospital.
- b. Estancia en sala de hospitalización: se utilizó insulina de acción lenta glargina de administración subcutánea cada 24 horas para controlar la glucemia basal, e insulina de acción ultrarrápida aspart o lispro antes de cada comida principal para controlar las glucemias postprandiales. A la dosis de insulina preprandial se le añadía una dosis correctora de la misma insulina, según el protocolo de dosis correctoras de insulina prandial de la Unidad de Diabetes de nuestro hospital.

3. Escala móvil de insulina: Esta pauta de insulina consiste en la administración de una dosis prefijada de insulina según los valores de glucemia capilar que presenta el paciente. El fin de esta pauta es corregir la hiperglucemia que se presenta en un momento dado, pero tiene como inconveniente que no previene los picos de hiperglucemia. Los protocolos de insulina fueron distintos en el grupo control y de estudio (ver tablas 3 y 4).

Glucemia capilar	Dosis de insulina
> 200	4 UI
> 250	6 UI
> 300	8 UI
> 350	10 UI

**Tabla 3.** Escala móvil de insulina en el grupo control

Glucemia capilar	Dosis de insulina
> 150	4 UI
> 200	6 UI
> 250	8 UI
> 300	10 UI
> 350	12 UI

**Tabla 4.** Escala móvil de insulina en el grupo de estudio

4. Perfusión de insulina intravenosa:
- a. Preparar infusión de insulina: se diluyen 50 UI en 50 mL de suero fisiológico 0,9%
  - b. Ajuste del ritmo de infusión: se comienza generalmente por la pauta 2 y se ajusta el ritmo de perfusión según la glucemia capilar del paciente (ver tabla 5).
  - c. Cambios de una pauta a otra de infusión de insulina.
    - i. Subir pauta: el fracaso de una pauta se define como una glucemia capilar fuera del objetivo fijado y que

- la glucemia no cambia en al menos 60 mg/dL en una hora.
- ii. Bajar de pauta: cuando la glucemia capilar es < 70 mg/dL en 2 ocasiones.
- d. Monitorización del paciente: Se realiza una glucemia capilar cada hora hasta que la glucemia se mantiene en los objetivos fijados durante 4 horas. Luego se pasa a controles cada 2 horas durante 4 horas más. Finalmente, si se mantiene estable puede pasar a controles cada 4 horas. Si se da alguna de las circunstancias citadas a continuación, se considera pasar de nuevo a glucemia capilar horaria hasta que la glucemia esté estable (2-3 controles de glucemia dentro del objetivo fijado):
- i. Cambio en el ritmo de infusión de insulina.
  - ii. Cambio significativo en la situación clínica.
  - iii. Inicio o cese de tratamiento con glucocorticoides.
  - iv. Inicio o cese de diálisis en pacientes con insuficiencia renal.
  - v. Inicio, cese o cambio en el ritmo de infusión de nutrición artificial: NPT, nutrición parenteral periférica, nutrición enteral, etc.
- e. Tratamiento de la hipoglucemia (glucemia < 60 mg/dL):
- i. Se para la infusión de insulina.
  - ii. Se administra glucosmon 33%
    - 1. Si glucemia 40-60 mg/dL: 10 g.
    - 2. Si glucemia < 40 mg/dL: 20 g.
  - iii. Se repite glucemia capilar cada 15-30 minutos y se administra glucosmon endovenoso según pauta anterior si procede.
  - iv. Se reinicia infusión de insulina cuando la glucemia capilar es > 80 mg/dL en dos ocasiones. Se comienza de acuerdo a la pauta 1.

PAUTA 1		PAUTA 2		PAUTA 3		PAUTA 4	
Glucemia	UI/h	Glucemia	UI/h	Glucemia	UI/h	Glucemia	UI/h
<b>&lt; 60 mg/dL = Hipoglucemia (Parar infusión y tratamiento específico)</b>							
< 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

**Tabla 5.** Pautas de infusión de insulina según glucemia capilar

5. Pauta basal-bolus + dosis correctoras:

- a. Dosis inicial: se calcula las necesidades entre 0,3-0,5 UI/kg de peso. Posteriormente se aplica la regla 50/50: el 50% de lo calculado se administra en forma de insulina basal (insulina de acción lenta glargina) y el resto se administra antes de las comidas (insulina de acción ultrarrápida asparto o lispro). Si el paciente mantiene controles glucémicos únicamente con la insulina basal, no se administra la insulina prandial.
- b. Ajuste de la insulina basal: se ajusta en función de la glucemia en ayunas del paciente de dos días consecutivos.
  - i. Glucemia > 120 mg/dL: se aumenta 2 unidades.
  - ii. Glucemia > 180 mg/dL: se aumenta 4 unidades.
  - iii. Glucemia > 220 mg/dL: se aumenta 6 unidades.
  - iv. Glucemia < 80 mg/dL: se disminuye 2 unidades.
- c. Ajuste de la insulina prandial: se realiza en función de las glucemias preprandiales. Según la glucemia preprandial que presenta el paciente, se aplica una dosis correctora del mismo tipo de insulina que tiene ya programada, en función del grado de sensibilidad del paciente a la insulina (ver tabla 6).

<b>PAUTA DE DOSIS BAJAS</b> ( <b>&lt; 40 UI/día de insulina</b> )		<b>PAUTA DE DOSIS MEDIAS</b> ( <b>40-80 UI/día de insulina</b> )	
<b>Glucemia capilar antes de cada comida</b>	<b>Dosis de insulina adicional</b>	<b>Glucemia capilar antes de cada comida</b>	<b>Dosis de insulina adicional</b>
< 80	- 1 UI	< 80	- 1 UI
80-129	0 UI	80-129	0 UI
130-149	0 UI	130-149	1 UI
150-199	1 UI	150-199	1 UI
200-249	2UI	200-249	3UI
250-299	3 UI	250-299	5 UI
300-349	4 UI	300-349	7 UI
> 349	5 UI	> 349	8 UI

<b>PAUTA DE DOSIS ALTAS</b> ( <b>≥ 80 UI/día de insulina</b> )	
<b>Glucemia capilar antes de cada comida</b>	<b>Dosis de insulina adicional</b>
< 80	- 1 UI
80-129	0 UI
130-149	0 UI
150-199	1 UI
200-249	2UI
250-299	3 UI
300-349	4 UI
> 349	5 UI

**Tabla 6.** Dosis correctoras de la insulina prandial según dosis totales de insulina al día

Se clasificó el grado de hipoglucemia en leve o grave, según los valores de glucemia capilar o venosa. Se clasificaron como hipoglucemias leves, valores de glucemia entre 40 y 70 mg/dL. Se clasificaron como hipoglucemias graves, valores de glucemia  $\leq$  40 mg/dL.

Se definió la disfunción inicial del injerto como la situación clínica ocurrida durante los tres primeros días tras la intervención, caracterizada por:

- a. Aumento mantenido de las cifras de transaminasas.
- b. Imposibilidad de mantener parámetros de coagulación en valores normales en ausencia de transfusión de hemoderivados.
- c. Disminución, incluso ausencia, de producción de bilis por el tubo de Kehr.

Esta situación debe ocurrir durante los tres primeros días tras el postoperatorio y se cuantifican dando lugar a una clasificación de la disfunción de la siguiente forma:

PARÁMETRO	VALOR PARÁMETRO	VALOR ASIGNADO
<b>GPT (U/L)</b>	<1000	1
	1000-2500	2
	>2500	3
<b>BILIS (ml/día)</b>	>100	1
	40-100	2
	<40	3
<b>ÍNDICE DE QUICK (%)</b>	>60 (espontáneamente)	1
	>60 (con perfusión de prostaglandina)	2
	<60 (a pesar de prostaglandinas)	3

La disfunción se define como leve si suma hasta 3 puntos, moderada de 4 a 7, y grave si es más de 7.

Se diagnosticó rechazo agudo del injerto únicamente en los casos en los que se realizó una biopsia como diagnóstico de confirmación. El rechazo agudo del injerto hepático se clasificó en tres grados de severidad según los hallazgos histopatológicos y su intensidad<sup>24</sup>:

1. Grado I o leve: presencia de endotelitis, infiltrado portal y lesión de menos del 50% de los ductos biliares.
2. Grado II o moderado: presencia de endotelitis, infiltrado portal y lesión mayor del 50% de los ductos biliares.
3. Grado III o grave: presencia de endotelitis, infiltrado portal, lesión mayor del 50% de los ductos biliares y necrosis centrolobulillar.

### 3. ESTADÍSTICA

El análisis estadístico de los datos se realizó en el programa SPSS (versión 19).

#### POBLACIÓN ESTUDIADA

La población estudiada son los pacientes sometidos a trasplante hepático en la Comunidad Valenciana entre marzo de 2010 y febrero de 2011, siendo un total de 94 pacientes.

La población control son los pacientes sometidos a trasplante hepático en la Comunidad Valenciana entre enero y diciembre de 2005, siendo un total de 92 pacientes.

#### ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se contó con 59 variables, de las cuales 46 son variables nominales o categóricas y 13 son variables cuantitativas o de escala.

Para las variables cuantitativas o de escala se realizaron histogramas y se obtuvo media, desviación estándar, mínimos y máximos. Los resultados se muestran como media (DE).

Para las variables nominales o categóricas se realizaron gráficas en forma de tarta o sectores, gráficos de barras y en cuanto a su medición se utilizaron proporciones (porcentajes) y recuentos de categorías. Los resultados se muestran como porcentaje.

#### ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Con el fin de obtener resultados con significancia estadística, se realizaron dos pruebas principalmente.

Variabes escala: Contraste de medias para muestras independientes.

Variabes nominales: Prueba Chi cuadrado mediante tablas de contingencia.

Las hipótesis estadísticas planteadas de manera general fueron:

- Ho: No hay diferencias en las variables de mortalidad y morbilidad en los grupos de tratamiento convencional e *intensivo*

- H1: Hay diferencias en las variables de mortalidad y morbilidad en los grupos de tratamiento convencional e intensivo

Contraste de medias en muestras independientes:

Las muestras independientes aparecen como distintas observaciones realizadas sobre individuos de dos grupos. De esta manera, se obtiene información para el grupo de tratamiento convencional a “n” individuos y para el grupo de tratamiento intensivo a “n” individuos.

Debido a que se espera probar si los pacientes pertenecientes al grupo de control estricto de la glucemia han experimentado una mejoría en las variables resultado de morbilidad y mortalidad, se llama “di” a las diferencias entre las observaciones entre ambos grupos.

$$d_i = x_i - y_i$$

En este caso las hipótesis son:

$$H_0: d_i = 0$$

$$H_1: d_i \neq 0$$

El estadístico utilizado es una prueba de ANOVA de un factor.

$$F = \frac{d_i}{s_{d_i}} \sqrt{n}$$

Se rechaza la hipótesis nula cuando el p-valor de la prueba es menor que 0,05 y por el contrario se acepta la hipótesis nula cuando el p-valor es mayor que 0,05. Cuando el p-valor de la prueba está al límite de la zona de rechazo, se puede rechazar la hipótesis nula con una probabilidad asociada mayor que 0,05 pero cercana al mismo.

La prueba se dice significativa cuando lo que se pretende es rechazar la hipótesis nula, y se consigue esto de acuerdo con el p-valor. En este caso se dirá significativa cuando se rechace la hipótesis nula y se acepte la alternativa que para el caso del presente estudio concluiría, que el control estricto de la glucemia ha sido efectivo en la mejoría de la morbimortalidad intrahospitalaria del trasplante hepático.

#### Prueba de chi cuadrado:

La prueba de chi-cuadrado se utiliza para conocer la independencia o dependencia de variables nominales. También es utilizada para determinar cambios en variables categóricas.

La prueba se estima como:

$$x^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^k \frac{(O_{ij}-E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

$O_{ij}$ : frecuencias observadas. El número de casos observados.

$E_{ij}$ : frecuencias esperadas. Es la frecuencia que se esperaría si ambas variables no cambiaran o fueran independientes.

Así  $x^2$  mide la diferencia entre el valor que debería resultar si las dos variables no cambiaran. Cuanto mayor sea la diferencia mayor será el cambio entre las variables. El resultado es una  $x^2$  con  $(r-1)(k-1)$  grados de libertad, siendo  $(r-1)$  el número de filas menos 1, y  $(k-1)$  el número de columnas menos 1.

Se rechaza la hipótesis nula cuando el p-valor de la prueba es menor que 0,05 y por el contrario se acepta la hipótesis nula cuando el p-valor es mayor que 0,05.

La prueba se dice significativa cuando lo que se pretende es rechazar la hipótesis nula, y se consigue éste resultado de acuerdo con el p-valor.

En este caso, se dirá significativa cuando se rechace la hipótesis nula y se acepte la alternativa, que quiere decir que el control estricto de la glucemia ha sido efectivo en la mejoría de la morbimortalidad intrahospitalaria.

## **V. RESULTADOS**

### **1. ESTUDIO DESCRIPTIVO**

#### **a. Tratamiento intensivo (año 2010) vs tratamiento convencional (año 2005)**

Noventa y cuatro pacientes fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico entre marzo de 2010 y febrero de 2011 (GRUPO A). De ellos, 73 (77,7%) eran hombres y 21 (22,3%) eran mujeres, con una edad media en el momento de trasplante de 54,4 (7,9) años. Noventa y dos pacientes fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico entre enero de 2005 y diciembre de 2005 (GRUPO B). De ellos, 73 (79,3%) eran hombres y 19 (20,7%) eran mujeres, con una edad media en el momento de trasplante de 53,3 (9,2) años.

En el grupo A el índice de masa corporal de los pacientes se encontraba entre 15 y 36 kg/m<sup>2</sup>, con una media de 25,6 (4,6) kg/m<sup>2</sup>. Según criterios de la SEEDO, 4 (4,5%) pacientes se encontraban en peso insuficiente, 38 (43,2%) pacientes se encontraban en normopeso, 14 (15,9%) pacientes se encontraban en sobrepeso grado 1, 19 (21,6%) pacientes se encontraban en sobrepeso grado 2, 12 (13,6%) pacientes se encontraban en obesidad grado 1, 1 (1,1%) paciente se encontraba en obesidad grado 2, ningún paciente en obesidad grado 3. De 6 pacientes no se pudo recoger el peso que presentaba antes del trasplante.

En el grupo B el índice de masa corporal de los pacientes se encontraba entre 19,2 y 50,0 kg/m<sup>2</sup>, con una media de 26,1(4,5) kg/m<sup>2</sup>. Según criterios de la SEEDO, ningún paciente se encontraba en peso insuficiente, 34 (45,9%) pacientes se encontraban en normopeso, 14 (18,9%) pacientes se encontraban en sobrepeso grado 1, 18 (24,3%) pacientes se encontraban en sobrepeso grado 2, 6 (8,1%) pacientes se encontraban en obesidad grado 1, 1 (1,4%) paciente se encontraba en obesidad grado 2 y 1 (1,4%) paciente se encontraba en obesidad grado 3. De 18 pacientes no se pudo recoger en la historia el peso que presentaba antes del trasplante.

En el grupo A, 32 (36,0%) pacientes eran fumadores activos o habían dejado de fumar hacía menos de 1 año, 22 (24,7%) pacientes eran ex fumadores de más de 1 año, y 35 (39,3%) pacientes afirmaban no haber fumado nunca.

En el grupo B, 20 (24,1%) pacientes eran fumadores activos o habían dejado de fumar hacía menos de 1 año, 27 (32,5%) pacientes eran ex fumadores de más 1 año, y 36 (43,3%) pacientes afirmaban no haber fumado nunca. De 9 pacientes no se pudo recoger los datos correspondientes al hábito tabáquico.

En el grupo A, 30 (31,9%) pacientes presentaban diabetes conocida antes del trasplante, 19 (20,2%) pacientes tenían HTA y 10 (10,6%) pacientes tenían dislipemia. 14 (14,9%) pacientes tenían insuficiencia renal antes del trasplante, definida como creatinina mayor de 1,5 mg/dl. 2 (2,1%) pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio agudo antes del trasplante, y 3 (3,2%) pacientes de ictus cerebral. En global, 5 (5,3%) pacientes tenían antecedentes de eventos cardiovasculares, antes del trasplante, de los cuales 4 (80%) pacientes eran diabéticos conocidos.

En el grupo B, 38 (41,8%) pacientes presentaban diabetes conocida antes del trasplante, 19 (20,9%) pacientes tenían HTA y 5 (5,5%) pacientes tenían dislipemia. De 1 paciente no se pudo recoger los datos de diabetes, HTA y dislipemia antes del trasplante. 13 (14,1%) pacientes tenían insuficiencia renal antes del trasplante. 3 (3,3%) pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio agudo antes del trasplante, y 4 (4,3%) pacientes de ictus cerebral. En global, 6 (6,5%) pacientes tenían antecedentes de eventos cardiovasculares, antes del trasplante, de los cuales 3 (50%), eran diabéticos conocidos.

## Grupo B: Tablas diabetes conocida, HTA, dislipemia

**Diabetes conocida<sup>a</sup>**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	53	57,6	58,2	58,2
	Sí	38	41,3	41,8	100,0
	Total	91	98,9	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,1		
Total		92	100,0		

a. Año THO = 2005

**HTA<sup>a</sup>**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	72	78,3	79,1	79,1
	Sí	19	20,7	20,9	100,0
	Total	91	98,9	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,1		
Total		92	100,0		

a. Año THO = 2005

**DL<sup>a</sup>**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	86	93,5	94,5	94,5
	Sí	5	5,4	5,5	100,0
	Total	91	98,9	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,1		
Total		92	100,0		

a. Año THO = 2005

## Grupo A: Tablas diabetes conocida, HTA, dislipemia

**Diabetes conocida<sup>a</sup>**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	64	68,1	68,1	68,1
	Sí	30	31,9	31,9	100,0
	Total	94	100,0	100,0	

a. Año THO = 2010

**HTA<sup>a</sup>**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	75	79,8	79,8	79,8
	Sí	19	20,2	20,2	100,0
	Total	94	100,0	100,0	

a. Año THO = 2010

**DL<sup>a</sup>**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	84	89,4	89,4	89,4
	Sí	10	10,6	10,6	100,0
	Total	94	100,0	100,0	

a. Año THO = 2010

**Tabla 7. DM, HTA y DL en grupo A y B**

En el grupo A, el índice de MELD medio previo al trasplante era de 18,9 (6,4), y la puntuación media en el índice de Child Pugh era de 9,4 (2,2).

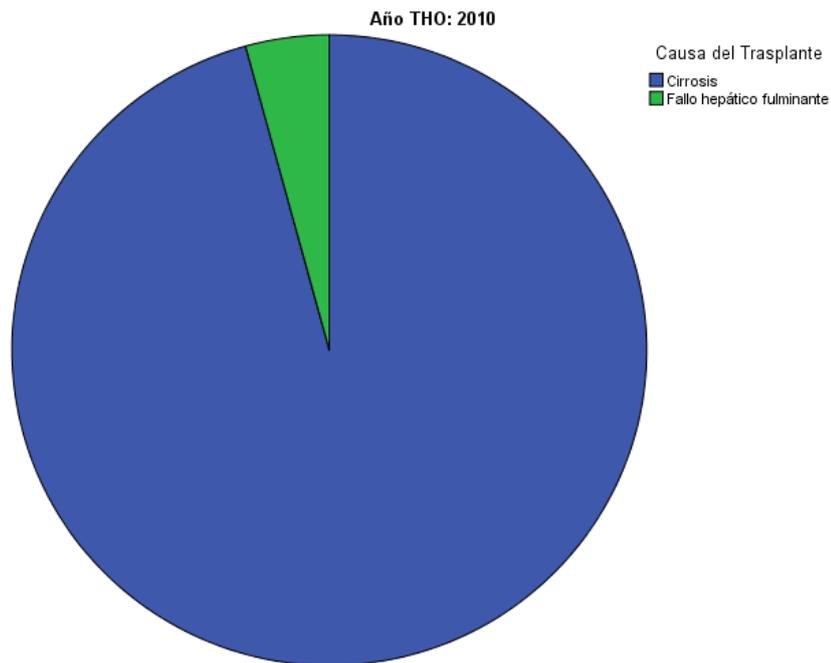
En el grupo B, el índice de MELD medio previo al trasplante era de 18,9 (7,0), y la puntuación media en el índice de Child Pugh era de 9,1 (2,2).

En el grupo A, el motivo principal del trasplante hepático fue cirrosis hepática avanzada en 90 (95,7%) pacientes, y fallo hepático fulminante en 4 (4,3%) pacientes. 43 (45,7%) pacientes tenían infección VHC, de los cuales 3 (3,2% del total del grupo) tenían coinfección VIH. En 55 (58,8%) pacientes la causa principal o asociada de cirrosis o fallo hepático fulminante era el enolismo, en 11 (11,7%) pacientes la infección por VHB

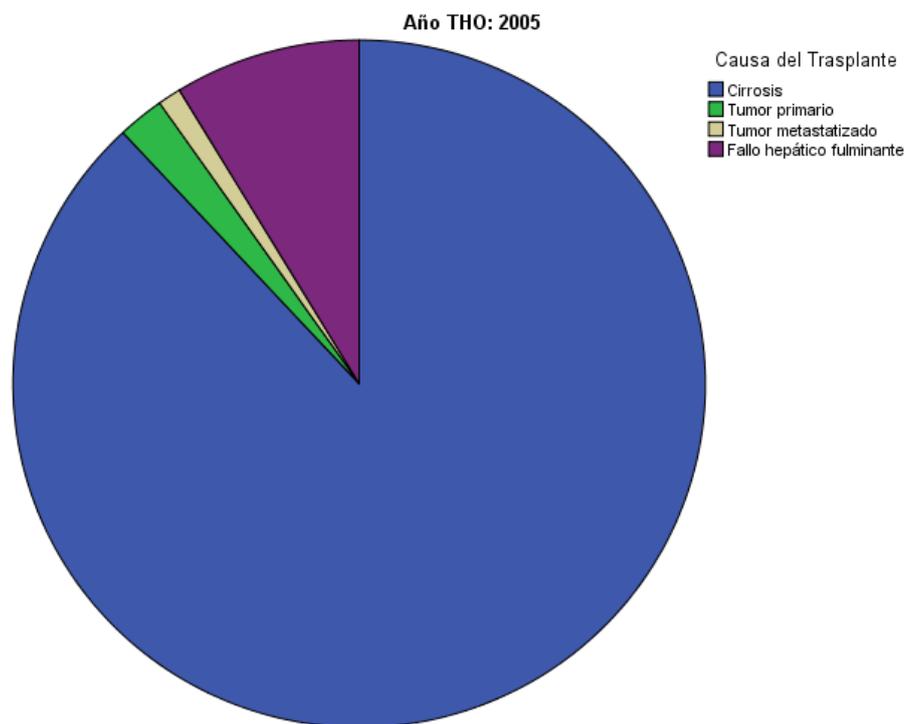
era la causa principal o asociada de cirrosis o fallo hepático fulminante, y 2 (2,1%) pacientes tenían infección VHE, uno como coinfección con VHB y otro como infección aislada. En 2 (2,1%) pacientes la etiología de la cirrosis era cirrosis biliar primaria y en 2 (2,1%) pacientes colangitis esclerosante primaria. En 4 (4,3%) pacientes la etiología de la cirrosis se clasificó como esteatohepatitis no alcohólica. En 36 (38,3%) pacientes se objetivó carcinoma hepatocelular en la biopsia del hígado del paciente receptor.

En el grupo B, el motivo principal del trasplante hepático fue cirrosis hepática avanzada en 81 (88%) pacientes, tumor hepático primario en 2 (2,2%) pacientes, tumor metastatizado en hígado desde otro órgano en 1 (1,1%) paciente y fallo hepático fulminante en 8 (8,7%) pacientes. 35 (38%) pacientes tenían infección VHC, de los cuales 4 (4,3%) tenían coinfección VIH. En 43 (46,7%) pacientes la causa principal o asociada de cirrosis o fallo hepático fulminante era el enolismo, en 10 (10,9%) pacientes la infección VHB era la causa principal o asociada de cirrosis o fallo hepático fulminante. Ningún paciente tenía infección VHE. En 2 (2,2%) pacientes la etiología de la cirrosis era hepatitis autoinmune y en 2 (2,2%) pacientes cirrosis biliar primaria. Ningún paciente tenía colangitis esclerosante primaria. En 2 (2,2%) pacientes la etiología de la cirrosis se clasificó como esteatohepatitis no alcohólica. En 32 (34,8%) pacientes se objetivó carcinoma hepatocelular en la biopsia del hígado del paciente receptor.

### Grupo A: Gráfica de causa principal del trasplante



### Grupo B: Gráfica de causa principal del trasplante



**Figura 1.** Causa principal de trasplante hepático

En cuanto al tratamiento inmunosupresor recibido durante la estancia hospitalaria, en el grupo A, 40 (42,6%) pacientes recibieron tacrólimus, 46 (48,9%) pacientes recibieron ciclosporina, 65 (69,1%) pacientes recibieron micofenolato, 2 (2,1%) pacientes recibieron azatioprina y 69 (73,4%) pacientes recibieron corticoides. 37 (39,4%) pacientes recibieron tres tratamientos inmunosupresores durante la estancia hospitalaria. En el grupo B, 37 (40,2%) pacientes recibieron tacrólimus, 51 (55,4%) pacientes recibieron ciclosporina, 27 (30,3%) pacientes recibieron micofenolato, 10 (11,2%) pacientes recibieron azatioprina y 80 (89,9%) pacientes recibieron corticoides. 27 (29,3%) pacientes recibieron tres tratamientos inmunosupresores durante la estancia hospitalaria.

No hubo diferencias significativas en la media de edad, IMC, índice de MELD e índice de Child Pugh en ambos grupos (ver tabla 8).

No hubo diferencias significativas en la distribución de las variables sexo, diabetes conocida, HTA, dislipemia, fumador, enolismo (OH), VHC, VHB, VHE, cirrosis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), carcinoma hepatocelular (HCC), VIH, insuficiencia renal pretrasplante, IMA previo, ictus previo, evento cardiovascular previo; en ambos grupos.

En cuanto al tratamiento recibido, no hubo diferencias significativas en el número de pacientes que recibieron tacrólimus y ciclosporina en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en el número de pacientes que recibieron tres tratamientos inmunosupresores en ambos grupos. Hubo un mayor porcentaje de pacientes que recibió micofenolato en el grupo A ( $p < 0,001$ ). Hubo un mayor porcentaje de pacientes que recibió azatioprina ( $p = 0,013$ ) y corticoides en el grupo B ( $p = 0,002$ ).

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	P
<b>EDAD (años)</b>	54,4 (7,9)	53,3 (9,2)	NS
<b>HOMBRES (%)</b>	77,7	79,3	NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,6 (4,6)	26,1 (4,5)	NS
<b>DIABETES (%)</b>	31,9	41,8	NS
<b>HTA (%)</b>	20,2	20,9	NS
<b>DISLIPEMIA (%)</b>	10,6	5,5	NS
<b>I.RENAL (%)</b>	14,9	14,1	NS
<b>IMA (%)</b>	2,1	3,3	NS
<b>ICTUS (%)</b>	3,2	3,3	NS
<b>ECV (%)</b>	5,3	6,5	NS
<b>MELD</b>	18,9 (6,4)	18,9 (7)	NS
<b>CHILD PUGH</b>	9,4 (2,2)	9,1 (2,2)	NS
<b>VHC (%)</b>	45,7	38,0	NS
<b>VIH (%)</b>	3,2	4,3	NS
<b>ENOLISMO (%)</b>	58,5	46,7	NS
<b>VHB (%)</b>	11,7	10,9	NS
<b>VHE (%)</b>	2,1	0	NS
<b>HA (%)</b>	0	2,2	NS
<b>CBP (%)</b>	2,1	2,2	NS
<b>CEP (%)</b>	2,1	0	NS
<b>NASH (%)</b>	4,3	2,2	NS
<b>HCC (%)</b>	38,3	34,8	NS

**TABLA 8.** Características basales de los grupos A y B (*ECV: evento cardiovascular; HA: hepatitis autoinmune; CBP: cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; NASH: esteatohepatitis no alcohólica*)

## **b. Diabetes conocida pretrasplante vs no diabetes conocida pretrasplante**

En la muestra total de pacientes trasplantados (2005 + 2010), 68 pacientes tenían diabetes conocida antes del trasplante, mientras que 117 pacientes no tenían diabetes.

El grupo de diabéticos tenían una edad media antes del trasplante de 55,8 (7,1) años. De ellos, 59 (86,8%) eran hombres y 9 (13,2%) eran mujeres. El grupo de no diabéticos tenían una edad media de 52,7 (9,1) años. De ellos, 86 (73,55) eran hombres y 31 (26,5%) eran mujeres.

En el grupo de diabéticos, el índice de masa corporal se encontraba entre 15,0 y 50,0 kg/m<sup>2</sup>, con una media de 26,4 (5,2) kg/m<sup>2</sup>. Según criterios de SEEDO, 1(1,6%) paciente se encontraba con peso insuficiente, 26 (42,6%) pacientes se encontraban en normopeso, 9 (14,8%) pacientes en sobrepeso grado 1, 15 (24,6%) pacientes en sobrepeso grado 2, 8 (13,1%) pacientes en obesidad grado 1, 1 (1,6%) paciente en obesidad grado 2 y 1 (1,6%) paciente en obesidad grado 3 (1,6%). De 7 pacientes no se pudo recoger de la historia el peso que presentaba antes del trasplante y, por lo tanto, no se pudo calcular el IMC.

En el grupo de no diabéticos, el índice de masa corporal se encontraba entre 15,1 y 35,8 kg/m<sup>2</sup>, con una media de 25,5 (4,2) kg/m<sup>2</sup>. Según criterios de SEEDO, 3 (3%) pacientes se encontraban con peso insuficiente, 46 (45,5%) paciente se encontraban en normopeso, 19 (18,8%) pacientes en sobrepeso grado 1, 22 (21,8%) pacientes en sobrepeso grado 2, 10 (9,9%) pacientes en obesidad grado 1 y 1 (1%) paciente en obesidad grado 2 (1%). De 16 pacientes no se pudo recoger los datos de peso antes del trasplante.

En el grupo de diabéticos, 17 (27%) pacientes eran fumadores activos o habían dejado de fumar hacía menos de un año, 24 (38,1%) pacientes eran ex fumadores de más de un año, y 22 (34,9%) pacientes afirmaban no haber fumado nunca. De 5 pacientes no se pudo recoger la información del hábito tabáquico.

En el grupo de no diabéticos, 35 (32,1%) pacientes eran fumadores activos o habían dejado de fumar hacía menos de un año, 25 (22,9%)

pacientes eran ex fumadores de más de un año y 49 (45%) pacientes afirmaban no haber fumado nunca. De 8 pacientes no se pudo recoger la información del hábito tabáquico.

En el grupo de diabéticos, 16 (23,5%) pacientes tenían antecedentes de HTA antes del trasplante, 9 (13,2%) pacientes tenían dislipemia, 14 (20,6%) pacientes tenían insuficiencia renal definida como creatinina > 1,5 mg/dl. 3 (4,4%) pacientes habían sufrido por lo menos un episodio de infarto agudo de miocardio antes del trasplante y 4 (5,9%) pacientes un episodio de ictus cerebral. En total, 7 (10,3%) pacientes habían sufrido algún evento cardiovascular previo.

En el grupo de no diabéticos, 22 (18,8%) pacientes tenían antecedentes de HTA antes del trasplante, 6 (5,1%) pacientes tenían dislipemia, 13 (11,1%) pacientes tenían insuficiencia renal. 2 (1,7%) pacientes habían sufrido por lo menos un episodio de infarto agudo de miocardio antes del trasplante y 3 (2,6%) pacientes un episodio de ictus cerebral. En total, 4 (3,4%) pacientes habían sufrido algún evento cardiovascular previo.

En el grupo de diabéticos, el índice de MELD medio antes del trasplante era de 17,7 (6,5), y la puntuación media del índice de Child Pugh era de 8,7 (2,3).

En el grupo de no diabéticos, el índice de MELD medio antes del trasplante era de 19,6 (6,7), y la puntuación media del índice de Child Pugh era de 9,6 (2,1).

En el grupo de diabéticos, la causa principal del trasplante hepático fue cirrosis avanzada en 61 (89,7%) pacientes, carcinoma hepatocelular primario en 2 (2,9%) pacientes, tumor metastatizado desde otro órgano en 1 (1,5%) paciente y fallo hepático fulminante en 4 (5,9%) pacientes. 23 (33,8%) pacientes tenían infección VHC, de los cuales, ninguno tenía coinfección con VIH. En 39 (57,4%) pacientes la causa principal o asociada de la cirrosis o fallo hepático fulminante fue el enolismo. 7 (10,3%) pacientes tenían infección VHB como causa principal o asociada de la cirrosis o fallo hepático fulminante y 1 (1,5%) paciente infección VHE. En 3 (4,4%) pacientes la causa de la cirrosis se clasificó como esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Ningún paciente diabético presentó hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria ni colangitis esclerosante

primaria. En la biopsia del órgano del paciente receptor se objetivó carcinoma hepatocelular en 29 (42,6%) pacientes.

En el grupo de no diabéticos, la causa principal del trasplante hepático fue cirrosis avanzada en 109 (93,2%) pacientes y fallo hepático fulminante en 8 (6,8%) pacientes. 55 (47%) pacientes tenían infección VHC, de los cuales, 7 (6%) pacientes tenían coinfección con VIH. En 59 (50,4%) pacientes la causa principal o asociada de la cirrosis o fallo hepático fulminante fue el enolismo. 14 (12%) pacientes tenían infección VHB como causa principal o asociada de la cirrosis o fallo hepático fulminante y 1 (0,9%) paciente VHE. En 2 (1,7%) pacientes la causa de la cirrosis se clasificó como hepatitis autoinmune, en 5 (4,3%) pacientes como cirrosis biliar primaria y en 2 (1,7%) pacientes como colangitis esclerosante primaria. En 3 (2,6%) pacientes la causa de la cirrosis se clasificó como esteatohepatitis no alcohólica. En la biopsia del órgano del paciente receptor se objetivó carcinoma hepatocelular en 39 (33,3%) pacientes.

En el grupo de diabéticos, 27 (40,9%) pacientes recibieron tratamiento con tacrólimus durante la estancia hospitalaria, 37 (56,1%) pacientes recibieron ciclosporina, 45 (68,1%) pacientes recibieron micofenolato, 2 (3,0%) pacientes recibieron azatioprina y 46 (69,7%) pacientes recibieron corticoides. 24 (35,8%) pacientes recibieron tres tratamientos inmunosupresores durante la estancia hospitalaria. En el grupo de no diabéticos, 50 (43,1%) pacientes recibieron tratamiento con tacrólimus, 60 (51,3%) recibieron ciclosporina, 47 (40,2%) pacientes recibieron micofenolato, 10 (8,5%) pacientes recibieron azatioprina y 104 (88,9%) pacientes recibieron corticoides. 40 (34,5%) recibieron triple tratamiento inmunosupresor.

Los diabéticos tenían mayor porcentaje de hombres que los no diabéticos ( $p=0,04$ ). Los pacientes diabéticos tenían mayor edad que los no diabéticos antes del trasplante hepático ( $p=0,01$ ). No hubo diferencias significativas en el IMC, ni en el índice de MELD en ambos grupos, aunque los diabéticos se trasplantaron con un índice de Child Pugh menor que los no diabéticos ( $p=0,02$ ).

No hubo diferencias en la distribución de las variables HTA, dislipemia, historia de tabaquismo, enolismo, VHC, VHB, VHE, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, esteatohepatitis no alcohólica, y presencia de carcinoma hepatocelular en la biopsia. Los pacientes no diabéticos tenían un mayor porcentaje de coinfección con VIH ( $p=0,04$ ).

No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que recibió tacrólimus, ciclosporina, azatioprina y triple tratamiento inmunosupresor en ambos grupos, aunque un mayor porcentaje de diabéticos recibió micofenolato ( $p<0,001$ ) y un mayor porcentaje de no diabéticos recibió corticoides como parte de la pauta inmunosupresora ( $p<0,001$ ).

VARIABLE	DIABETES	NO DIABETES	P
<b>EDAD (años)</b>	55,8 (7,1)	52,7 (9,1)	0,01
<b>HOMBRES (%)</b>	86,8	73,6	0,04
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,4 (5,2)	25,5 (4,2)	NS
<b>HTA (%)</b>	23,5	18,8	NS
<b>DISLIPEMIA (%)</b>	13,2	5,1	NS
<b>I.RENAL (%)</b>	20,6	11,1	NS
<b>IMA (%)</b>	4,4	1,7	NS
<b>ICTUS (%)</b>	5,9	2,6	NS
<b>ECV (%)</b>	10,3	3,4	NS (0,057)
<b>MELD</b>	17,7 (6,5)	19,6 (6,7)	NS
<b>CHILD PUGH</b>	8,7 (2,3)	9,6 (2,1)	0,02
<b>VHC (%)</b>	33,8	47	NS
<b>VIH (%)</b>	0	6	0,04
<b>ENOLISMO (%)</b>	57,4	50,4	NS
<b>VHB (%)</b>	10,3	12	NS
<b>VHE (%)</b>	1,5	0,9	NS
<b>HA (%)</b>	0	1,7	NS
<b>CBP (%)</b>	0	4,3	NS
<b>CEP (%)</b>	0	1,7	NS
<b>NASH (%)</b>	4,4	2,6	NS
<b>HCC (%)</b>	42,6	33,3	NS

**Tabla 9.** Características basales de los grupos diabetes y no diabetes

**c. Diabéticos conocidos pretrasplante con tratamiento intensivo (2010) vs diabéticos conocidos pretrasplante con tratamiento convencional (2005)**

Treinta pacientes con diabetes conocida fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico entre marzo de 2010 y febrero de 2011 (GRUPO Diabetes A). De ellos, 27 (90,0%) eran hombres y 3 (10%) mujeres, con una edad media en el momento del trasplante de 55,0 (6,7) años. Treinta y ocho pacientes con diabetes conocida fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico entre enero de 2005 y diciembre de 2005 (GRUPO Diabetes B). De ellos, 32 (84,2%) eran hombres y 6 (15,8%) eran mujeres, con una edad media en el momento del trasplante de 56,4 (7,4) años.

En el grupo Diabetes A el índice de masa corporal de los pacientes se encontraba entre 15 y 36 kg/m<sup>2</sup>, con una media de 26,2 (5,1) kg/m<sup>2</sup>. Según criterios de la SEEDO, 1 (3,6%) paciente se encontraba en peso insuficiente, 11 (39,3%) pacientes se encontraban en normopeso, 5 (17,9%) pacientes se encontraban en sobrepeso grado 1, 4 (14,3%) pacientes se encontraban en sobrepeso grado 2, 6 (21,4%) pacientes se encontraban en obesidad grado 1, 1 (3,6%) paciente se encontraba en obesidad grado 2, ningún paciente en obesidad grado 3. De 2 pacientes no se pudo recoger el peso que presentaba antes del trasplante.

En el grupo Diabetes B el índice de masa corporal de los pacientes se encontraba entre 19,2 y 50 kg/m<sup>2</sup>, con una media de 26,6 (5,3) kg/m<sup>2</sup>. Según criterios de la SEEDO, ningún paciente se encontraba en peso insuficiente, 15 (45,5%) pacientes se encontraban en normopeso, 4 (12,1%) pacientes se encontraban en sobrepeso grado 1, 11 (33,3%) pacientes se encontraban en sobrepeso grado 2, 2 (6,1%) pacientes se encontraban en obesidad grado 1, ningún paciente se encontraba en obesidad grado 2, y 1 (3%) paciente se encontraba en obesidad grado 3. De 5 pacientes no se pudo recoger el peso que presentaba antes del trasplante.

En el grupo Diabetes A, 9 (32,1%) pacientes eran fumadores activos o habían dejado de fumar hacía menos de 1 año, 9 (32,1%) pacientes eran ex fumadores de más de 1 año, y 10 (35,7%) pacientes afirmaban no haber fumado nunca. De 2 pacientes no se pudo recoger los antecedentes de hábito tabáquico.

En el grupo Diabetes B, 8 (22,9%) pacientes eran fumadores activos o habían dejado de fumar hacía menos de 1 año, 15 (42,9%) pacientes eran ex fumadores de más de 1 año, y 12 (34,3%) pacientes afirmaban no haber fumado nunca. De 3 pacientes no se pudo recoger los antecedentes de hábito tabáquico.

En el grupo Diabetes A, 7 (23,3%) pacientes tenían HTA y 6 (20,0%) pacientes tenían dislipemia. 8 (26,7%) pacientes tenían insuficiencia renal antes del trasplante, definida como creatinina mayor de 1,5 mg/dl. 1 (3,3%) paciente tenía antecedentes de infarto de miocardio agudo antes del trasplante, y 3 (10,0%) pacientes de ictus cerebral. En global, 4 (13,3%) pacientes tenían antecedentes de eventos cardiovasculares.

En el grupo Diabetes B, 9 (23,7%) pacientes tenían HTA y 3 (7,9%) pacientes tenían dislipemia. 6 (15,8%) pacientes tenían insuficiencia renal antes del trasplante, definida como creatinina mayor de 1,5 mg/dl. 2 (5,3%) pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio agudo antes del trasplante, y 1 (2,6%) paciente de ictus cerebral. En global, 3 (7,9%) pacientes tenían antecedentes de eventos cardiovasculares, antes del trasplante.

En el grupo Diabetes A, el índice de MELD medio previo al trasplante era de 18,1 (6,2), y la puntuación media en el índice de Child Pugh era de 9,1 (2,3).

En el grupo Diabetes B, el índice de MELD medio previo al trasplante era de 17,3 (6,8), y la puntuación media en el índice de Child Pugh era de 8,4 (2,4).

En el grupo Diabetes A, el motivo principal del trasplante hepático fue cirrosis hepática avanzada en 29 (96,7%) pacientes, y fallo hepático fulminante en 1 (3,3%) paciente. 10 (33,3%) pacientes tenían infección VHC. En 19 (63,3%) pacientes la causa principal o asociada de cirrosis o fallo hepático fulminante era el enolismo, en 3 (10,0%) pacientes la infección por VHB era la causa principal o asociada de cirrosis o fallo hepático fulminante, y 1 (3,3%) paciente tenía infección VHE. En 2 (6,7%) pacientes la etiología de la cirrosis se clasificó como esteatohepatitis no alcohólica. En 13 (43,3%) pacientes se objetivó carcinoma hepatocelular en

la biopsia del hígado del paciente receptor. Ningún paciente tuvo como causa de cirrosis hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.

En el grupo Diabetes B, el motivo principal del trasplante hepático fue cirrosis hepática avanzada en 32 (84,2%) pacientes, carcinoma hepatocelular en 2 (5,3%) pacientes, tumor metastatizado desde otro órgano en 1 (2,6%) paciente y fallo hepático fulminante en 3 (7,9%) pacientes. 13 (34,2%) pacientes tenían infección VHC. En 20 (52,6%) pacientes la causa principal o asociada de cirrosis o fallo hepático fulminante era el enolismo, en 4 (10,5%) pacientes la infección por VHB era la causa principal o asociada de cirrosis o fallo hepático fulminante. Ninguno presentó infección VHE. En 1 (2,6%) paciente la etiología de la cirrosis se clasificó como esteatohepatitis no alcohólica. En 16 (42,1%) pacientes se objetivó carcinoma hepatocelular en la biopsia del hígado del paciente receptor. Ningún paciente tuvo como causa de cirrosis hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor recibido durante la estancia hospitalaria, en el grupo Diabetes A, 9 (30,0%) pacientes recibieron tacrólimus, 19 (63,3%) pacientes recibieron ciclosporina, 27 (90,0%) recibieron micofenolato, y 16 (53,3%) pacientes recibieron corticoides. Ningún paciente recibió azatioprina. 11 (36,7%) pacientes recibieron tres tratamientos inmunosupresores durante la estancia hospitalaria. En el grupo Diabetes B, 18 (50,0%) pacientes recibieron tacrólimus, 18 (50,0%) pacientes recibieron ciclosporina, 18 (50,0%) pacientes recibieron micofenolato, 2 (5,6%) pacientes recibieron azatioprina y 30 (83,3%) pacientes recibieron corticoides. 13 (35,1%) pacientes recibieron tres tratamientos inmunosupresores durante la estancia hospitalaria.

No hubo diferencias significativas en la edad media ni en el sexo en los grupos Diabetes A y Diabetes B. No hubo diferencias en la media de IMC, de índice de MELD, ni índice de Child Pugh.

No hubo diferencias en el porcentaje de tabaquismo, hipertensión ni en el de dislipemia. No hubo diferencias en los antecedentes de antecedentes de insuficiencia renal, IMA, ictus cerebral ni de eventos cardiovasculares.

No hubo diferencias en la distribución en ambos grupos del porcentaje de enolismo, VHC, VHB, VHE, VIH, ni presencia de HCC en la biopsia.

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que recibió tacrólimus, ciclosporina o azatioprina. No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que recibió tres tratamientos inmunosupresores durante la estancia hospitalaria. Los pacientes del grupo Diabetes A recibieron más micofenolato ( $p < 0,001$ ). Los pacientes del grupo Diabetes B recibieron más corticoides como pauta de tratamiento inmunosupresor ( $p = 0,09$ ).

VARIABLE	DIABETES A	DIABETES B	P
<b>EDAD (años)</b>	55,0 (6,7)	56,4 (7,4)	NS
<b>HOMBRES (%)</b>	90	84,2	NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,2 (5,1)	26,6 (5,3)	NS
<b>HTA (%)</b>	23,3	23,7	NS
<b>DISLIPEMIA (%)</b>	20,0	7,9	NS
<b>I.RENAL (%)</b>	26,7	15,8	NS
<b>IMA (%)</b>	3,3	5,3	NS
<b>ICTUS (%)</b>	10,0	2,6	NS
<b>ECV (%)</b>	13,3	7,9	NS
<b>MELD</b>	18,1 (6,2)	17,3 (6,8)	NS
<b>CHILD PUGH</b>	9,1 (2,3)	8,4 (2,4)	NS
<b>VHC (%)</b>	33,3	34,2	NS
<b>VIH (%)</b>	0	0	-
<b>ENOLISMO (%)</b>	63,3	52,6	NS
<b>VHB (%)</b>	10,0	10,5	NS
<b>VHE (%)</b>	6,7	0	NS
<b>HA (%)</b>	0	0	-
<b>CBP (%)</b>	0	0	-
<b>CEP (%)</b>	0	0	-
<b>NASH (%)</b>	6,7	2,1	NS
<b>HCC (%)</b>	43,3	42,1	NS

**Tabla 10.** Características basales de los grupos Diabetes A y Diabetes B

**d. No diabéticos conocidos pretrasplante con tratamiento intensivo (2010) vs no diabéticos conocidos pretrasplante con tratamiento convencional (2005)**

Sesenta y cuatro pacientes sin diabetes conocida fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico entre marzo de 2010 y febrero de 2011 (GRUPO No Diabetes A). De ellos, 46 (71,9%) eran hombres y 18 (28,1%) mujeres, con una edad media en el momento del trasplante de 54,1 (8,5) años. Cincuenta y tres pacientes sin diabetes conocida fueron sometidos a trasplante hepático ortotópico entre enero de 2005 y diciembre de 2005 (GRUPO No Diabetes B). De ellos, 40 (75,5%) eran hombres y 13 (24,5%) eran mujeres, con una edad media en el momento del trasplante de 51,0 (8,5) años.

En el grupo No Diabetes A el índice de masa corporal de los pacientes se encontraba entre 15,1 y 34,95 kg/m<sup>2</sup>, con una media de 25,3 (4,4) kg/m<sup>2</sup>. Según criterios de la SEEDO, 3 (5,0%) pacientes se encontraban en peso insuficiente, 27 (45,0%) pacientes se encontraban en normopeso, 9 (15,0%) pacientes se encontraban en sobrepeso grado 1, 15 (25,0%) pacientes se encontraban en sobrepeso grado 2, 6 (10,0%) pacientes se encontraban en obesidad grado 1. Ningún paciente se encontraba en obesidad grado 2 ni en obesidad grado 3. De 4 pacientes no se pudo recoger el peso que presentaban antes del trasplante.

En el grupo No Diabetes B el índice de masa corporal de los pacientes se encontraba entre 20,0 y 35,6 kg/m<sup>2</sup>, con una media de 25,7 (3,8) kg/m<sup>2</sup>. Según criterios de la SEEDO, ningún paciente se encontraba en peso insuficiente, 19 (46,3%) pacientes se encontraban en normopeso, 10 (24,4%) pacientes se encontraban en sobrepeso grado 1, 7 (17,1%) pacientes se encontraban en sobrepeso grado 2, 4 (9,8%) pacientes se encontraban en obesidad grado 1, 1 (2,4%) paciente se encontraba en obesidad grado 2. Ningún paciente en obesidad grado 3. De 12 pacientes no se pudo recoger el peso que presentaban antes del trasplante.

En el grupo No Diabetes A, 23 (37,7%) pacientes eran fumadores activos o habían dejado de fumar hacía menos de 1 año, 13 (21,3%) pacientes eran ex fumadores de más de 1 año, y 25 (41,0%) pacientes afirmaban no haber fumado nunca. De 3 pacientes no se pudo recoger los antecedentes de hábito tabáquico.

En el grupo No Diabetes B, 12 (25,0%) pacientes eran fumadores activos o habían dejado de fumar hacía menos de 1 año, 12 (25,0%) pacientes eran ex fumadores de más de 1 año, y 24 (50,0%) pacientes afirmaban no haber fumado nunca. De 5 pacientes no se pudo recoger los antecedentes de hábito tabáquico.

En el grupo No Diabetes A, 12 (18,8%) pacientes tenían HTA y 4 (6,3%) pacientes tenían dislipemia. 6 (9,4%) pacientes tenían insuficiencia renal antes del trasplante, definida como creatinina mayor de 1,5 mg/dl. 1 (1,6%) paciente tenía antecedentes de infarto de miocardio agudo antes del trasplante, y ningún paciente de ictus cerebral. En global, 1 (1,6%) paciente tenía antecedentes de eventos cardiovasculares.

En el grupo No Diabetes B, 10 (18,9%) pacientes tenían HTA y 2 (3,8%) pacientes tenían dislipemia. 7 (13,2%) pacientes tenían insuficiencia renal antes del trasplante, definida como creatinina mayor de 1,5 mg/dl. 1 (1,9%) paciente tenía antecedentes de infarto de miocardio agudo antes del trasplante, y 3 (5,7%) pacientes de ictus cerebral. En global, 3 (5,7%) pacientes tenían antecedentes de eventos cardiovasculares.

En el grupo No Diabetes A, el índice de MELD medio previo al trasplante era de 19,2 (6,6), y la puntuación media en el índice de Child Pugh era de 9,6 (2,2).

En el grupo No Diabetes B, el índice de MELD medio previo al trasplante era de 20,0 (7,0), y la puntuación media en el índice de Child Pugh era de 9,6 (2,0).

En el grupo No Diabetes A, el motivo principal del trasplante hepático fue cirrosis hepática avanzada en 61 (95,3%) pacientes, y fallo hepático fulminante en 3 (4,7%) pacientes. 33 (51,6%) pacientes tenían infección VHC, de los cuales 3 (4,7% del total del grupo) tenían coinfección VIH. En 36 (56,3%) pacientes la causa principal o asociada de cirrosis o fallo hepático fulminante era el enolismo, en 8 (12,5%) pacientes la infección por VHB era la causa principal o asociada de cirrosis o fallo hepático fulminante, y 1 (1,6%) paciente tenía infección VHE. 2 (3,1%) pacientes tenían como diagnóstico etiológico de la cirrosis biliar primara, 2 (3,1%) pacientes tenían como diagnóstico colangitis esclerosante primaria, 2 (3,1%) pacientes tenían como diagnóstico esteatohepatitis no alcohólica.

En 23 (35,9%) pacientes se objetivó carcinoma hepatocelular en la biopsia del hígado del paciente receptor. Ningún paciente tuvo como diagnóstico hepatitis autoinmune.

En el grupo No Diabetes B, el motivo principal del trasplante hepático fue cirrosis hepática avanzada en 48 (90,6%) pacientes, y fallo hepático fulminante en 5 (9,4%) paciente. 22 (41,5%) pacientes tenían infección VHC, de los cuales 4 (7,5%) tenían coinfección VIH. En 23 (43,4%) pacientes la causa principal o asociada de cirrosis o fallo hepático fulminante era el enolismo, en 6 (11,3%) pacientes la infección por VHB era la causa principal o asociada de cirrosis o fallo hepático fulminante. Ningún paciente tenía infección VHE. 2 (3,8%) pacientes tenían como diagnóstico etiológico de la cirrosis hepatitis autoinmune, 3 (5,7%) pacientes tenían como diagnóstico cirrosis biliar primaria, 1 (1,9%) paciente tenía como diagnóstico esteatohepatitis no alcohólica. En 16 (30,2%) pacientes se objetivó carcinoma hepatocelular en la biopsia del hígado del paciente receptor. Ningún paciente tuvo como diagnóstico colangitis esclerosante primaria.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor recibido durante la estancia hospitalaria, en el grupo No Diabetes A, 31 (48,4%) pacientes recibieron tacrólimus, 27 (42,2%) pacientes recibieron ciclosporina, 38 (59,4%) pacientes recibieron micofenolato, 2 (3,1%) pacientes recibieron azatioprina y 53 (82,8%) pacientes recibieron corticoides. 26 (40,6%) pacientes recibieron tres tratamientos inmunosupresores durante la estancia hospitalaria. En el grupo No Diabetes B, 19 (36,5%) pacientes recibieron tacrólimus, 33 (62,3%) pacientes recibieron ciclosporina, 9 (17,0%) pacientes recibieron micofenolato, 8 (15,1%) pacientes recibieron azatioprina y 51 (96,2%) pacientes recibieron corticoides. 14 (26,9%) pacientes recibieron tres tratamientos inmunosupresores durante la estancia hospitalaria.

No hubo diferencias significativas en la edad media ni en el sexo en los grupos No Diabetes A y No Diabetes B.

No hubo diferencias en el porcentaje de tabaquismo, hipertensión ni en el de dislipemia. No hubo diferencias en los antecedentes de antecedentes de insuficiencia renal, IMA, ictus cerebral ni de eventos cardiovasculares.

No hubo diferencias en la distribución en ambos grupos del porcentaje de enolismo, VHC, VHB, VHE, VIH, diagnóstico de hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, ni presencia de HCC en la biopsia.

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que recibió tacrólimus. No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que recibió tres tratamientos inmunosupresores durante la estancia hospitalaria. El porcentaje de pacientes que recibió micofenolato como pauta de tratamiento inmunosupresor, fue mayor en el grupo No Diabetes A ( $p < 0,001$ ). El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento con ciclosporina como pauta de tratamiento inmunosupresor fue mayor en el grupo No Diabetes B ( $p = 0,03$ ). El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento con azatioprina como pauta de tratamiento inmunosupresor fue mayor en el grupo No Diabetes B ( $p = 0,023$ ). El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento con corticoides como pauta de tratamiento inmunosupresor fue mayor en el grupo No Diabetes B ( $p = 0,02$ ).

VARIABLE	No DIABETES A	No DIABETES B	P
<b>EDAD (años)</b>	54,1 (8,5)	51,0 (8,5)	NS
<b>HOMBRES (%)</b>	71,9	75,5	NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,3 (4,4)	25,7 (3,8)	NS
<b>HTA (%)</b>	18,8	18,9	NS
<b>DISLIPEMIA (%)</b>	6,3	3,8	NS
<b>I.RENAL (%)</b>	9,4	13,2	NS
<b>IMA (%)</b>	1,6	1,9	NS
<b>ICTUS (%)</b>	0	5,7	NS (0,054)
<b>ECV (%)</b>	1,6	5,7	NS
<b>MELD</b>	19,2 (6,6)	20,0 (7,0)	NS
<b>CHILD PUGH</b>	9,6 (2,2)	9,6 (2,0)	NS
<b>VHC (%)</b>	51,6	41,5	NS
<b>VIH (%)</b>	4,7	7,5	NS
<b>ENOLISMO (%)</b>	56,3	43,4	NS
<b>VHB (%)</b>	12,5	11,3	NS
<b>VHE (%)</b>	1,6	0	NS
<b>HA (%)</b>	0	3,8	NS
<b>CBP (%)</b>	3,1	5,7	NS
<b>CEP (%)</b>	3,1	0	NS
<b>NASH (%)</b>	3,1	1,9	NS
<b>HCC (%)</b>	35,9	30,2	NS

**Tabla 11.** Características basales de los grupos No Diabetes A y No Diabetes B

## 2. ESTUDIO COMPARATIVO

### a. Tratamiento intensivo vs tratamiento convencional

#### i. Análisis simple:

En el punto 1.a. del apartado *Resultados*, hemos estudiado las características de estos dos grupos. En este punto vamos a estudiar las variables de morbimortalidad, como variables salida dependientes, y la variable tratamiento, como variable independiente principal. Vamos a estudiar si las variables salida se modifican por la variable independiente. Es decir, vamos a comparar si el tratamiento intensivo con insulina realizado en 2010/2011 produjo una mejoría en las variables morbimortalidad, con respecto al tratamiento convencional realizado en 2005.

La finalidad del contraste de hipótesis es cotejar:

- Hipótesis nula (H0): El control estricto de glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina no mejora la morbimortalidad intrahospitalaria en el trasplante hepático.

- Hipótesis alternativa (H1): El control estricto de la glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina mejora la morbimortalidad intrahospitalaria en el trasplante hepático.

Para ello, utilizaremos un Análisis de Varianza de un Factor para variables de respuesta cuantitativa, y utilizaremos un Análisis de Contingencia con una prueba de Chi cuadrado para variables de respuesta cualitativa.

#### ANOVA de un Factor:

Consiste en probar la igualdad de medias para los grupos que indica el factor. De esta manera:

- Hipótesis nula (H0): Las medias entre los grupos son iguales.

- Hipótesis alternativa (H1): Las medias entre los grupos son distintas.

#### Chi cuadrado:

Consiste en probar la independencia (no asociación) de variables o grupos.

- Hipótesis nula (H0): Las variables son independientes (no asociación).

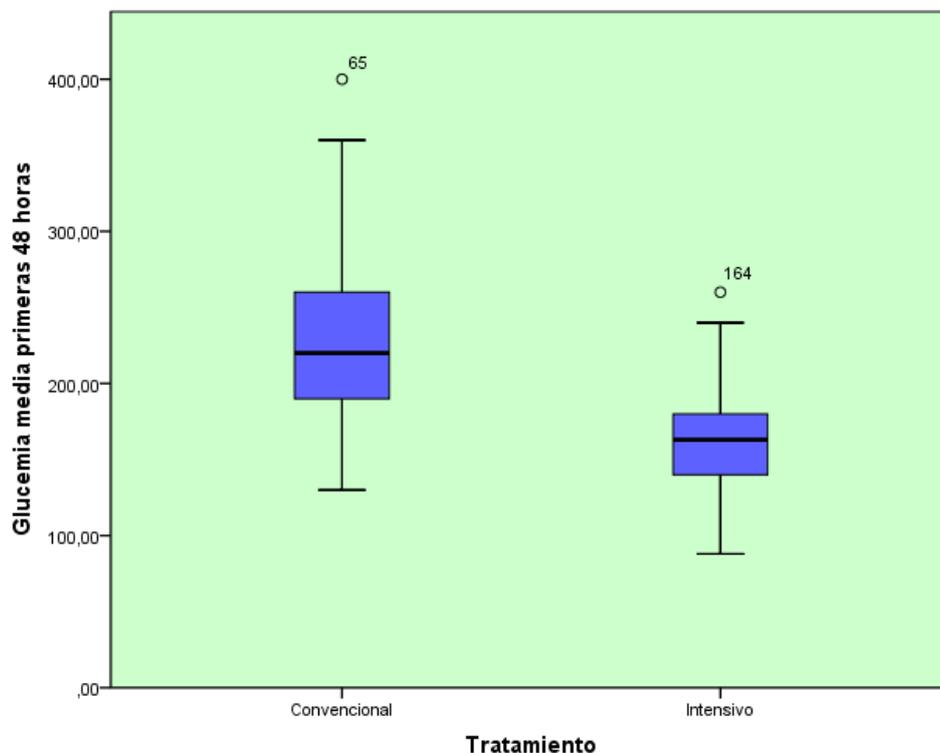
- Hipótesis alternativa (H1): Las variables no son independientes (asociación).

### 1.- CONTROL GLUCÉMICO

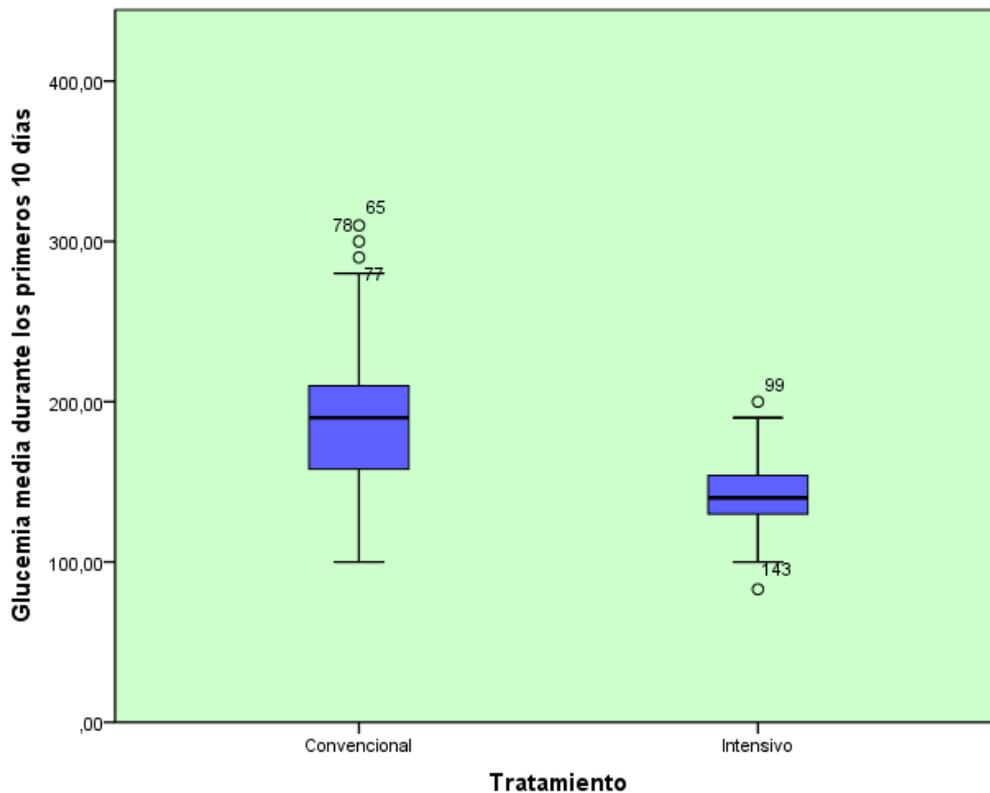
En el grupo de tratamiento intensivo, la glucemia media que mantuvieron los pacientes en las primeras 48 horas fue de 160,8 (29,4) mg/dl, y la glucemia media que mantuvieron durante los 10 primeros días fue de 141,9 (21,0) mg/dl.

En el grupo de tratamiento convencional, la glucemia media que mantuvieron los pacientes en las primeras 48 horas fue de 225,3 (54,2) mg/dl, y la glucemia media que mantuvieron durante los 10 primeros días fue de 189,6 (45,4) mg/dl.

La glucemia media que mantuvieron los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo fue menor que en el grupo de tratamiento convencional, durante las primeras 48 horas y durante los 10 primeros días ( $p < 0,01$ ).



**Figura 2.** Glucemia media durante primeras 48 horas



**Figura 3.** Glucemia media durante los 10 primeros días

En el grupo de tratamiento intensivo el número medio de hipoglucemias leves durante el ingreso fue de 0,94 (1,12) y el número de hipoglucemias graves de 0,11 (0,35).

En el grupo de tratamiento convencional el número medio de hipoglucemias leves durante el ingreso fue de 0,14 (0,58) y el número de hipoglucemias graves de 0,02 (0,153).

El número medio de hipoglucemias leves durante el ingreso fue mayor en el grupo de tratamiento intensivo ( $p < 0,001$ ). El número medio de hipoglucemias graves durante el ingreso fue mayor en el grupo de tratamiento intensivo ( $p = 0,032$ ).

## 2.- MORTALIDAD DURANTE EL INGRESO

En el grupo de control estricto de la glucemia mediante tratamiento intensivo falleció 1 (1,1%) paciente durante la estancia en el hospital. En el grupo de control convencional de la glucemia 4 (4,4%) pacientes fallecieron durante la estancia hospitalaria.

**Tabla de contingencia Exitus durante el ingreso \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Exitus durante el ingreso	No	87	93	180
	Sí	4	1	5
Total		91	94	185

Como se puede observar en la tabla, de los 185 casos, 180 no fallecieron durante el ingreso, y ese comportamiento no varía entre el tratamiento convencional e intensivo.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.952 <sup>b</sup>	1	.162		
Corrección por continuidad	.890	1	.345		
Razón de verosimilitudes	2.079	1	.149		
Estadístico exacto de Fisher				.206	.174
Asociación lineal por lineal	1.941	1	.164		
N de casos válidos	185				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

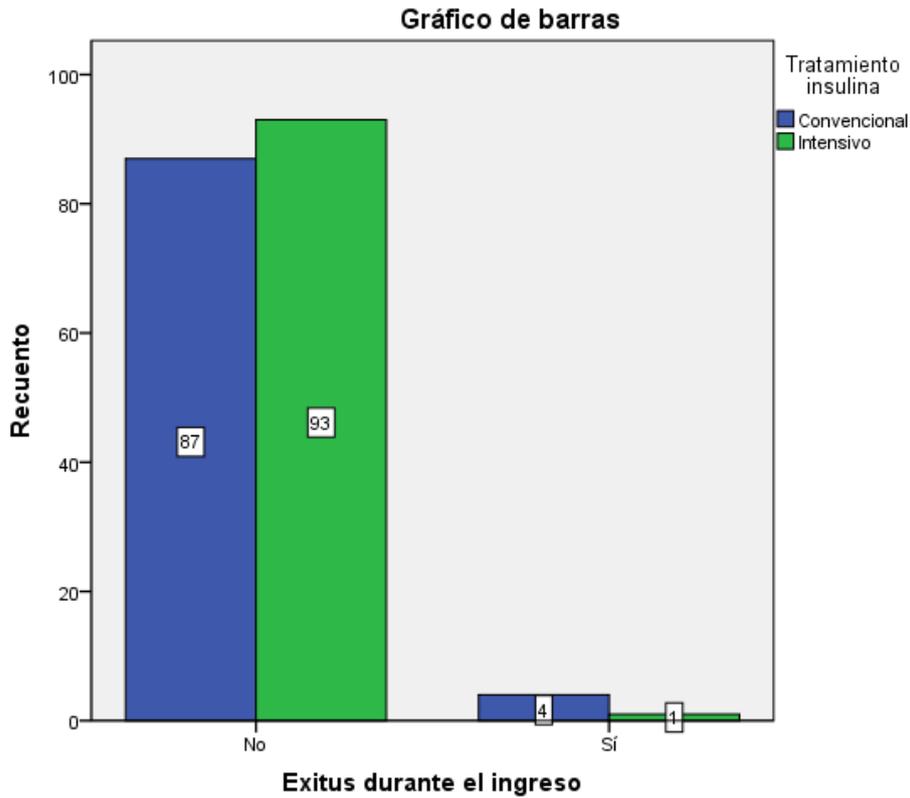
b. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.46.

La prueba de Chi cuadrado permite concluir que no hay diferencias en la mortalidad con el tratamiento convencional e intensivo.

Hipótesis nula: No hay asociación entre el tratamiento y la mortalidad

Hipótesis alternativa: Hay asociación entre el tratamiento y la mortalidad

Como el p-valor o el valor de significación estadística es mayor de 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula, por lo que concluimos que el tratamiento no provoca diferencias en la mortalidad.



### 3.-DÍAS DE ESTANCIA EN EL HOSPITAL

En el grupo de tratamiento intensivo, los pacientes permanecieron un mínimo de 8 días y un máximo de 87 días en el hospital, con una media de estancia de 19,1 (13,1) días. En el grupo de tratamiento convencional, los pacientes permanecieron un mínimo de 10 días y un máximo de 180 días en el hospital, con una media de estancia de 24,2 (22,0) días.

#### ANOVA

Días de estancia en hospital					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1185.872	1	1185.872	3.640	.058
Intra-grupos	58639.205	180	325.773		
Total	59825.077	181			

La p-valor está al límite de la zona de probabilidad. Se observa, pues, una tendencia a que los días de hospitalización sean menores con el tratamiento intensivo, pero esta diferencia no llega a la significación estadística.

#### 4.- EMPEORAMIENTO QUE REQUIERA REINGRESO EN REANIMACIÓN

En el grupo de tratamiento intensivo, 5 (5,4%) pacientes requirieron reingresar en reanimación, una vez ya habían subido a sala. En el grupo de tratamiento convencional, 8 (8,9%) pacientes requirieron reingresar en reanimación, una vez ya habían subido a sala.

**Tabla de contingencia Empeoramiento que requiera ingreso en REA \***

##### **Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Empeoramiento que requiera ingreso en REA	No	81	87	168
	Sí	8	5	13
Total		89	92	181

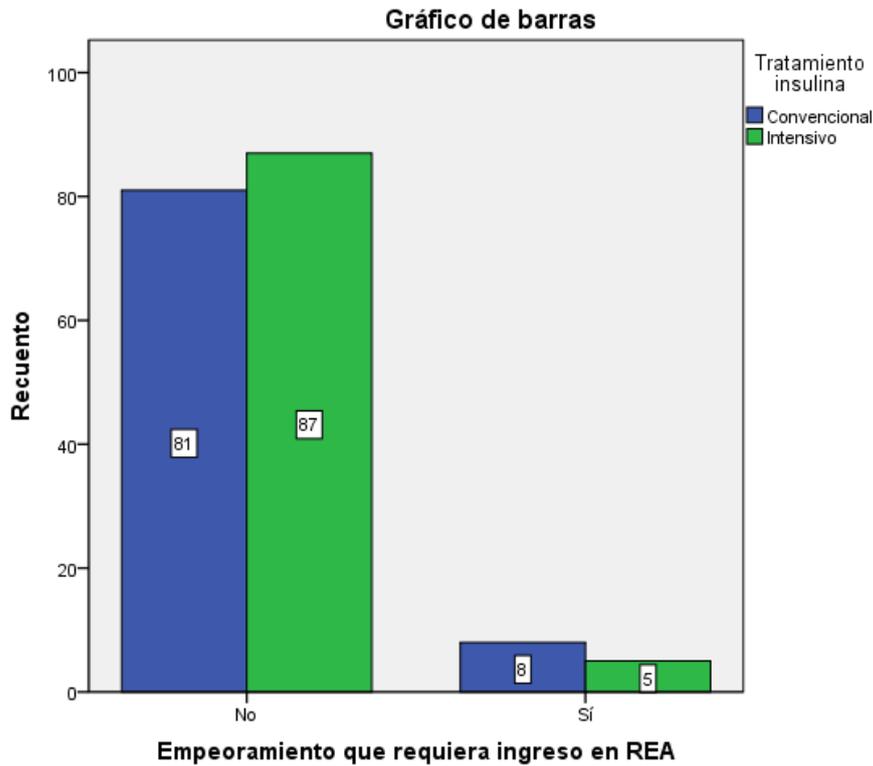
##### **Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.857 <sup>b</sup>	1	.355		
Corrección por continuidad	.407	1	.524		
Razón de verosimilitudes	.863	1	.353		
Estadístico exacto de Fisher				.400	.262
Asociación lineal por lineal	.852	1	.356		
N de casos válidos	181				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6.39.

La prueba permite concluir que no hay asociación entre el tratamiento y entre el empeoramiento que requiera reingreso en reanimación.



## 5.-INFECCIONES

En el grupo de tratamiento intensivo, 26 (27,7%) presentaron infección durante la estancia hospitalaria. En el grupo de tratamiento convencional, 37 (41,1%) pacientes presentaron infección durante la estancia hospitalaria.

**Tabla de contingencia Infección \* Tratamiento insulina**

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Infección	No	53	68	121
	Sí	37	26	63
Total		90	94	184

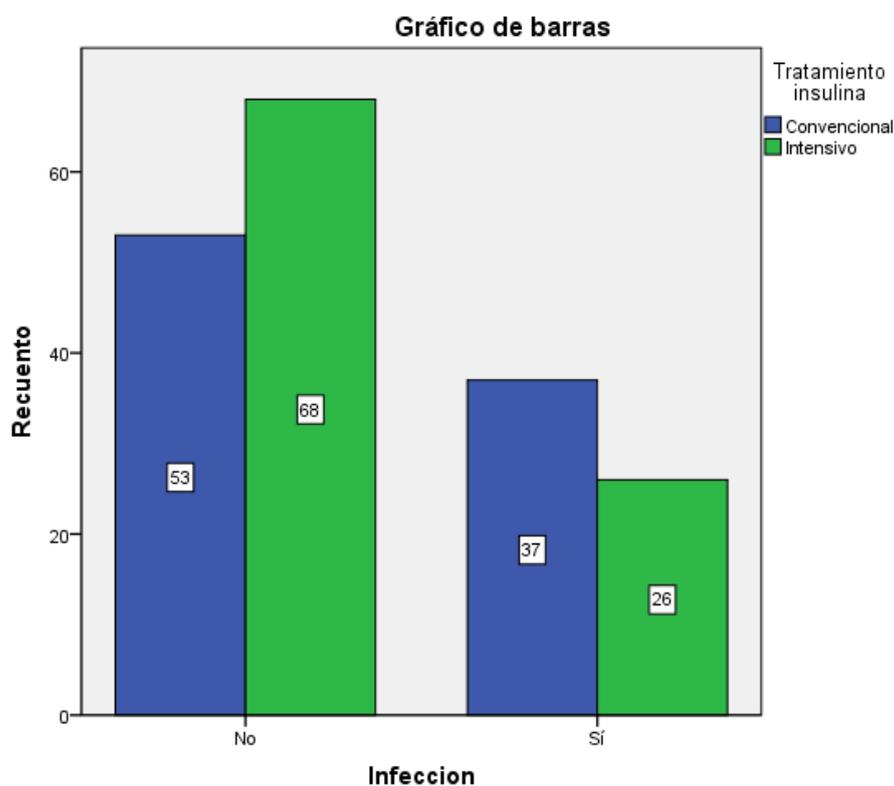
### Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,695 <sup>a</sup>	1	,055		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,122	1	,077		
Razón de verosimilitudes	3,708	1	,054		
Estadístico exacto de Fisher				,063	,038
Asociación lineal por lineal	3,675	1	,055		
N de casos válidos	184				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 30,82.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

La prueba Chi cuadrado está en el límite de la zona de rechazo. Se observa una tendencia estadística a una asociación entre el tratamiento intensivo y una menor tasa de infecciones, pero esta asociación no llega a la significación estadística.



## 6.- INFECCIÓN HERIDA QUIRÚRGICA

En el grupo de tratamiento intensivo, 3 (3,2%) pacientes presentaron infección de la herida quirúrgica. En el grupo de tratamiento convencional, 9 (10%) pacientes presentaron infección de la herida quirúrgica.

**Tabla de contingencia Infección Herida Quirúrgica \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Infección Herida Quirúrgica	No	81	91	172
	Sí	9	3	12
Total		90	94	184

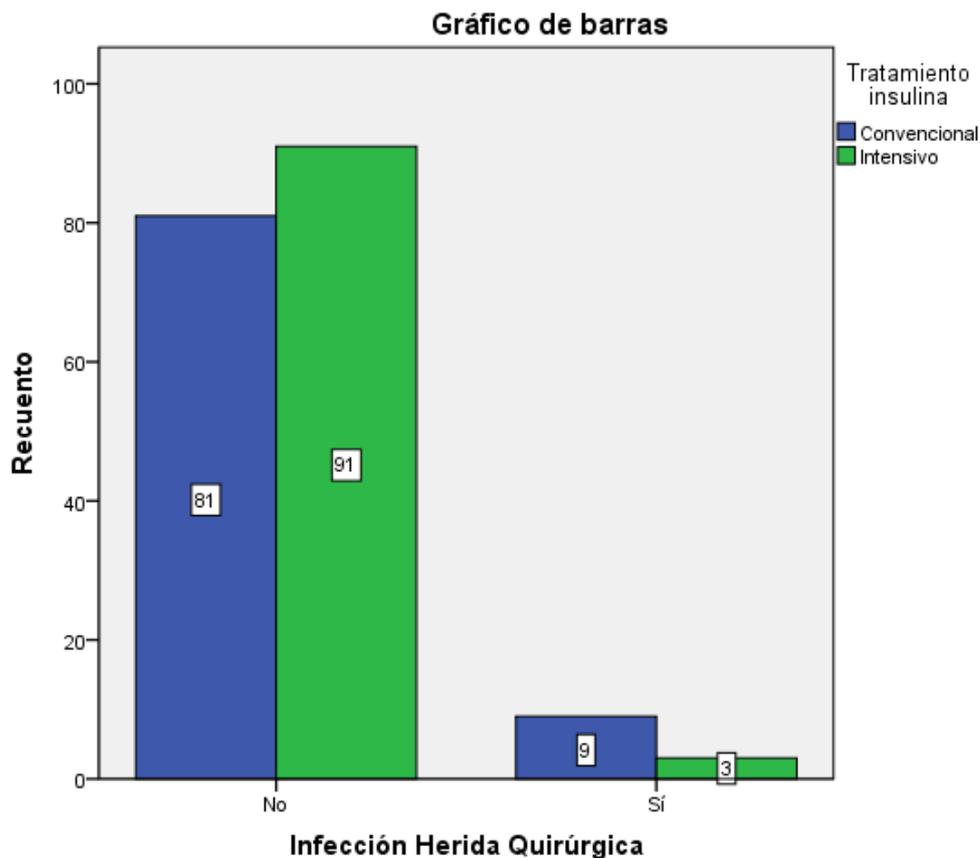
### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.496 <sup>b</sup>	1	.062		
Corrección por continuidad	2.468	1	.116		
Razón de verosimilitudes	3.634	1	.057		
Estadístico exacto de Fisher				.077	.057
Asociación lineal por lineal	3.477	1	.062		
N de casos válidos	184				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.87.

No existe una asociación significativa entre el tratamiento y la infección de herida quirúrgica, según la prueba de Chi cuadrado.



### 7.- SEPSIS GRAVE

En el grupo de tratamiento intensivo, 5 (5,3%) pacientes presentaron sepsis grave durante la estancia hospitalaria. En el grupo de tratamiento convencional, 4 (4,4%) pacientes presentaron sepsis grave durante la estancia hospitalaria.

**Tabla de contingencia Sepsis \* Tratamiento insulina**

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Sepsis	No	86	89	175
	Sí	4	5	9
Total		90	94	184

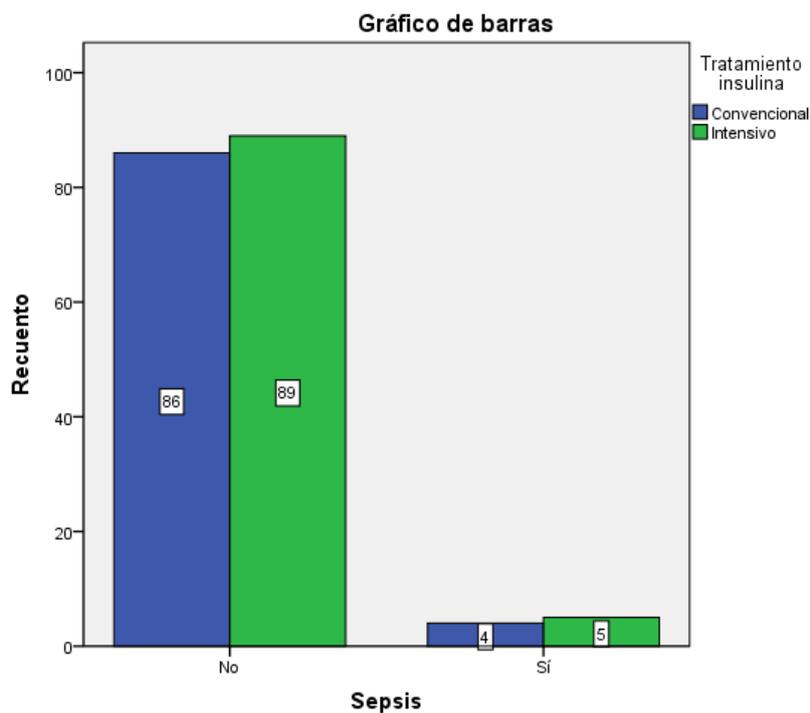
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.076 <sup>b</sup>	1	.783		
Corrección por continuidad	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.076	1	.783		
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.527
Asociación lineal por lineal	.075	1	.784		
N de casos válidos	184				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.40.

No existen diferencias en los tratamientos convencional e intensivo. De acuerdo con la prueba de Chi cuadrado, no se puede rechazar la hipótesis nula de independencia y se dice que la sepsis es igual para los dos tratamientos.



## 8.- NECESIDAD DE CAMBIO DE PAUTA ANTIBIÓTICA

En el grupo de tratamiento intensivo, en 26 (27,7%) pacientes hubo que añadir algún antibiótico a la pauta profiláctica inicial, debido a infección o infección de la herida quirúrgica. En el grupo de tratamiento convencional, en 38 (42,2%) pacientes hubo que añadir algún antibiótico a la pauta profiláctica inicial.

**Tabla de contingencia Necesidad de más ATB a parte de profilaxis \***

### Tratamiento insulina

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Necesidad de más ATB a parte de profilaxis	No	52	68	120
	Sí	38	26	64
Total		90	94	184

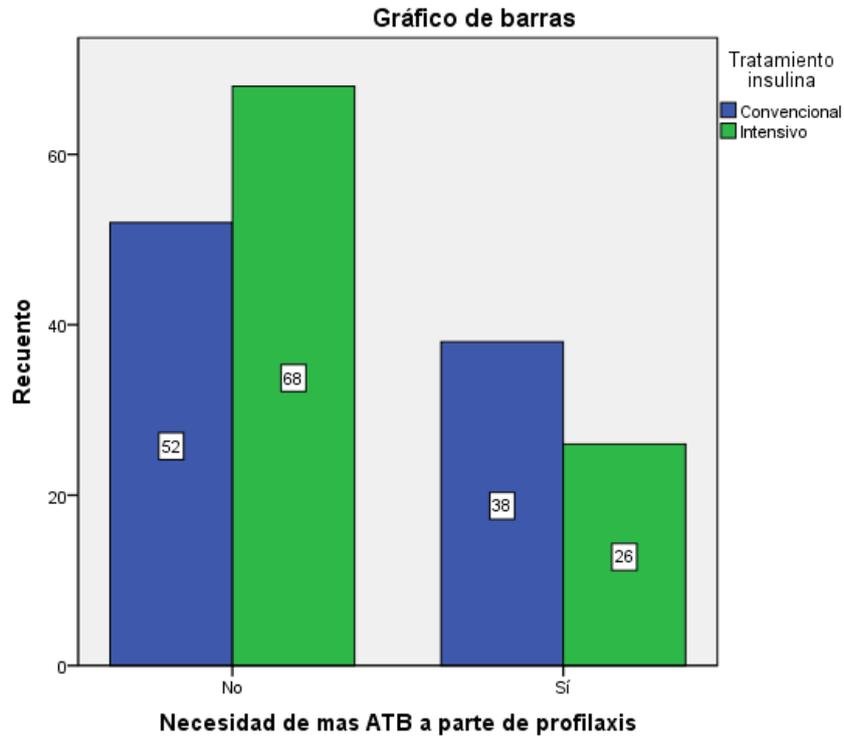
### Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,298 <sup>a</sup>	1	,038		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,680	1	,055		
Razón de verosimilitudes	4,316	1	,038		
Estadístico exacto de Fisher				,045	,027
Asociación lineal por lineal	4,275	1	,039		
N de casos válidos	184				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 31,30.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

De acuerdo a la prueba de Chi cuadrado, en el grupo de tratamiento intensivo hubo menos pacientes que requirieron añadir tratamiento antibiótico a la pauta profiláctica inicial. En este caso, se puede rechazar la hipótesis nula de independencia, pues el p-valor es menor de 0,05.



## 9.- NECESIDAD DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA

En el grupo de tratamiento intensivo, 3 (3,2%) pacientes requirieron diálisis durante la estancia hospitalaria. En el grupo de tratamiento convencional, 3 (3,3%) pacientes requirieron diálisis durante la estancia en el hospital.

**Tabla de contingencia Necesidad de Terapia Renal Sustitutiva \* Tratamiento insulina**

Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Necesidad de Terapia Renal Sustitutiva	,00 1,00	87 3	91 3	178 6
Total		90	94	184

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,003 <sup>a</sup>	1	,957		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,003	1	,957		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,638
Asociación lineal por lineal	,003	1	,957		
N de casos válidos	184				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,93.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

No existe diferencia significativa en ambos tratamientos, en cuanto a la necesidad de terapia renal sustitutiva.

### 10.- NECESIDAD DE VENTILACIÓN MECÁNICA

En el grupo de tratamiento intensivo, 11 (11,7%) pacientes requirieron ventilación mecánica durante más de 24 horas. En el grupo de tratamiento convencional, 16 (17,6%) pacientes requirieron ventilación mecánica durante más de 24 horas.

**Tabla de contingencia Necesidad de Ventilación Mecánica más 24 horas \***

**Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Necesidad de Ventilación Mecánica más 12 horas	,00 1,00	75 16	83 11	158 27
<b>Total</b>		<b>91</b>	<b>94</b>	<b>185</b>

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,283 <sup>a</sup>	1	,257		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,854	1	,355		
Razón de verosimilitudes	1,288	1	,256		
Estadístico exacto de Fisher				,301	,178
Asociación lineal por lineal	1,276	1	,259		
N de casos válidos	185				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13,28.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

De acuerdo a la prueba del Chi cuadrado, no hay asociación significativa entre el tratamiento y la necesidad de ventilación mecánica durante más de 24 horas.

### 11.- TIEMPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA

En el grupo de tratamiento intensivo, el tiempo medio de ventilación mecánica de los pacientes fue de 22,1 (61,6) horas. En el grupo de tratamiento convencional, el tiempo medio de ventilación mecánica de los pacientes fue de 21,7 (66,1) horas.

**ANOVA**

Tiempo ventilación mecánica (horas)					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	10.285	1	10.285	.003	.960
Intra-grupos	713008.269	175	4074.333		
Total	713018.554	176			

La diferencia de medias entre ambos grupos no es significativa.

## 12.-INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Ningún paciente presentó infarto agudo de miocardio durante la estancia en el hospital, en ninguno de los dos grupos.

## 13.- ICTUS

En el grupo de tratamiento intensivo, ningún paciente presentó episodios de ictus isquémico o hemorrágico. En el grupo de tratamiento convencional, 3 (3,3%) presentaron un episodio de ictus, en los tres casos fue ictus hemorrágico.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.150 <sup>b</sup>	1	.076		
Corrección por continuidad	1.422	1	.233		
Razón de verosimilitudes	4.308	1	.038		
Estadístico exacto de Fisher				.117	.117
Asociación lineal por lineal	3.133	1	.077		
N de casos válidos	185				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.48.

No hay diferencias significativas entre el tratamiento y el ictus. La prueba de Chi cuadrado es mayor que 0,05, por lo cual no se puede rechazar la hipótesis nula de independencia.

## 13.- EVENTOS CARDIOVASCULARES

Ningún paciente presentó eventos cardiovasculares (IMA + Ictus) en el grupo de tratamiento intensivo. En el grupo de tratamiento convencional, 3 (3,3%) pacientes presentaron eventos cardiovasculares, en los tres casos se trató de ictus hemorrágicos.

**Tabla de contingencia Evento cardiovascular \* Tratamiento insulina**

Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Evento cardiovascular	No	88	94	182
	Sí	3	0	3
Total		91	94	185

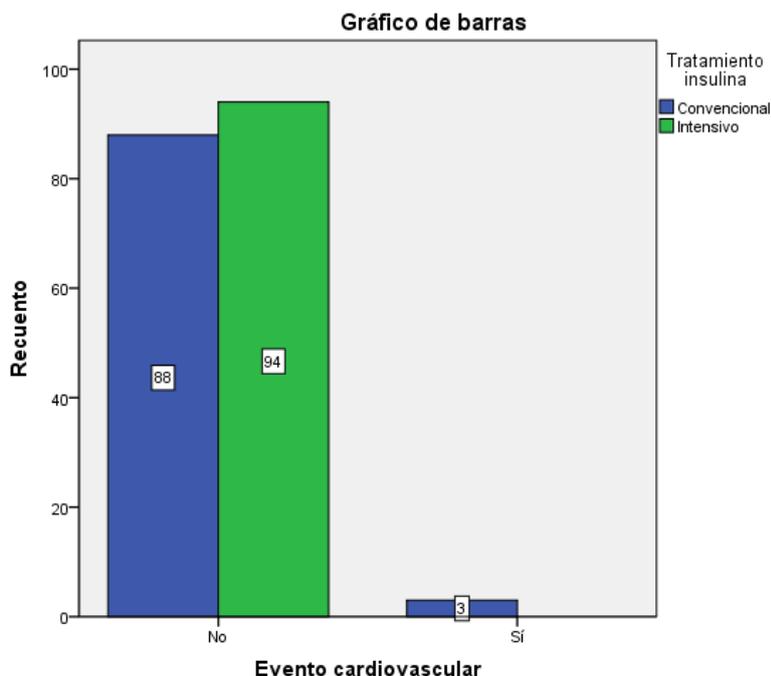
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,150 <sup>a</sup>	1	,076		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1,422	1	,233		
Razón de verosimilitudes	4,308	1	,038		
Estadístico exacto de Fisher				,117	,117
Asociación lineal por lineal	3,133	1	,077		
N de casos válidos	185				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,48.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**No hay diferencias entre ambos grupos según la prueba Chi cuadrado.**



#### 14.- RECHAZO AGUDO DEL INJERTO

En el grupo de tratamiento intensivo se produjo 5 (5,3%) episodios de rechazo agudo del injerto, de los cuales 1(1,1%) fue moderado y 4 (4,3%) fueron graves.

En el grupo de tratamiento convencional se produjo 13 (14,3%) episodios de rechazo agudo del injerto, de los cuales 4 (4,4%) fueron leves, 7 (7,6%) fueron moderados y 2 (2,2%) fueron graves.

**Tabla de contingencia Rechazo Agudo del injerto \* Tratamiento insulina**

Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Rechazo Agudo del injerto	No	78	89	167
	Sí	13	5	18
Total		91	94	185

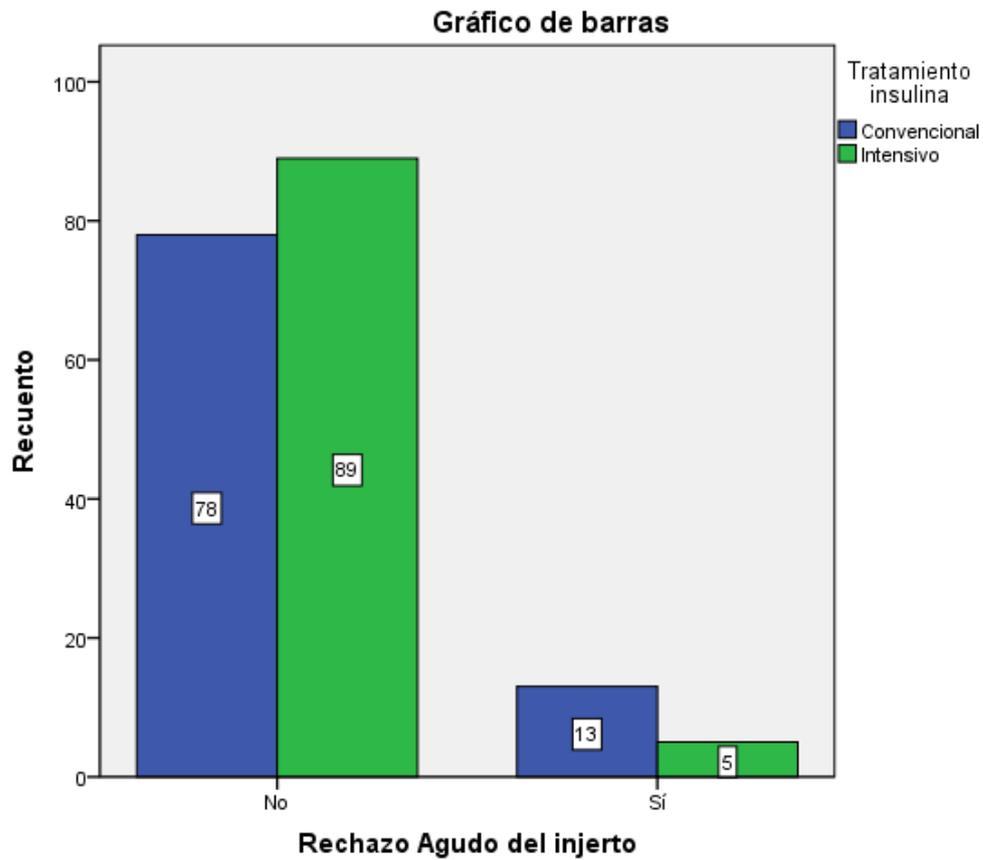
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,233 <sup>a</sup>	1	,040		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,273	1	,070		
Razón de verosimilitudes	4,359	1	,037		
Estadístico exacto de Fisher				,048	,034
Asociación lineal por lineal	4,210	1	,040		
N de casos válidos	185				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,85.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Según la prueba de Chi cuadrado, se puede rechazar la hipótesis nula de independencia, pues existe una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento y el rechazo agudo de injerto hepático.



**Tabla de contingencia Grado Rechazo \* Tratamiento insulina**

Recuento

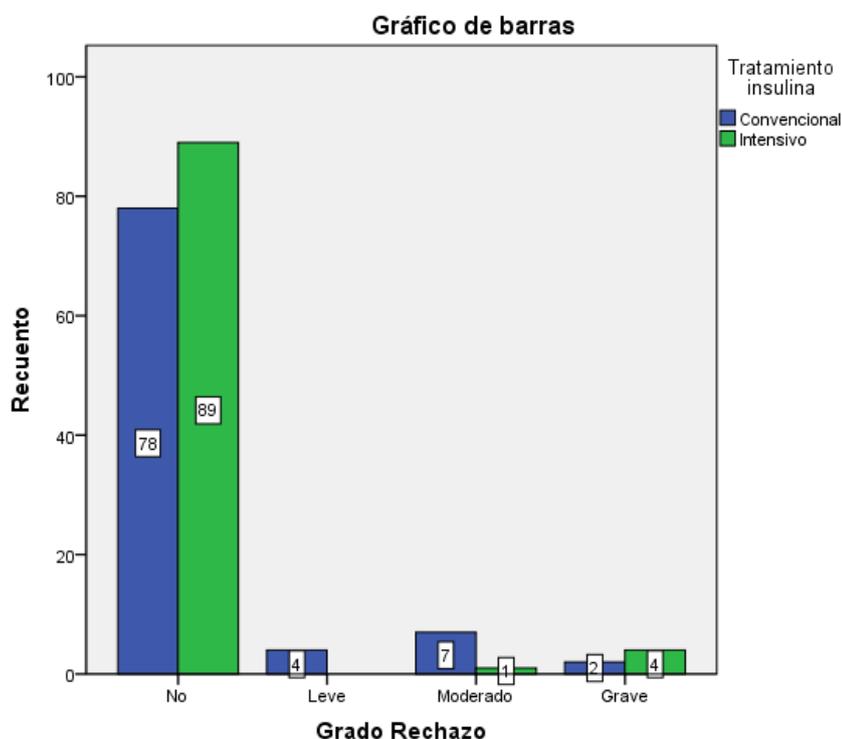
		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Grado Rechazo	No	78	89	167
	Leve	4	0	4
	Moderado	7	1	8
	Grave	2	4	6
Total		91	94	185

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,845 <sup>a</sup>	3	,020
Razón de verosimilitudes	11,963	3	,008
Asociación lineal por lineal	1,364	1	,243
N de casos válidos	185		

a. 6 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,97.

De acuerdo a la prueba de Chi cuadrado, existe una asociación entre el tratamiento y el grado de rechazo agudo del injerto.



### 15.- RECHAZO CORTICORRESISTENTE

En el grupo de tratamiento intensivo, ningún paciente tuvo rechazo corticorresistente. En el grupo de tratamiento convencional, 4 (4,4%) pacientes tuvieron rechazo corticorresistente.

**Tabla de contingencia Rechazo corticorresistente \* Tratamiento insulina**

Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Rechazo corticorresistente	No	87	94	181
	Sí	4	0	4
Total		91	94	185

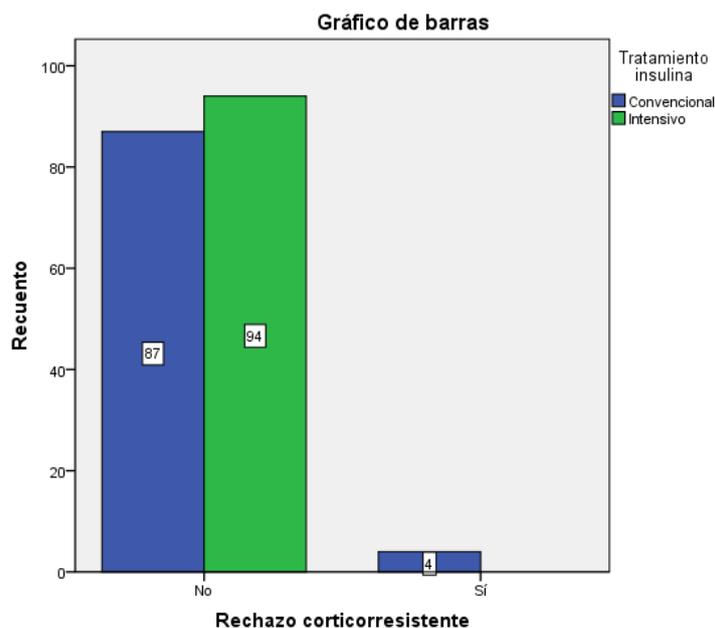
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,223 <sup>a</sup>	1	,040		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2,401	1	,121		
Razón de verosimilitudes	5,767	1	,016		
Estadístico exacto de Fisher				,057	,057
Asociación lineal por lineal	4,200	1	,040		
N de casos válidos	185				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,97.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Según la prueba de Chi cuadrado, existe una asociación significativa entre el tratamiento y el rechazo corticorresistente.



## 16.- DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO HEPÁTICO

En el grupo de tratamiento intensivo, 13 (13,8%) pacientes presentaron disfunción leve del injerto durante los tres primeros días tras el postoperatorio, 14 (14,9%) pacientes presentaron disfunción moderada del injerto y 4 (4,3%) pacientes presentaron disfunción grave del injerto durante la estancia en el hospital. 63 (67,0%) pacientes no presentaron disfunción del injerto.

En el grupo de tratamiento convencional, 14 (15,4%) pacientes presentaron disfunción leve del injerto, 31 (34,1%) presentaron disfunción moderada del injerto y 7 (7,7%) pacientes presentaron disfunción grave del injerto. 39 (42,9%) pacientes no presentaron disfunción del injerto.

**Tabla de contingencia Disfunción Injerto \* Tratamiento insulina**

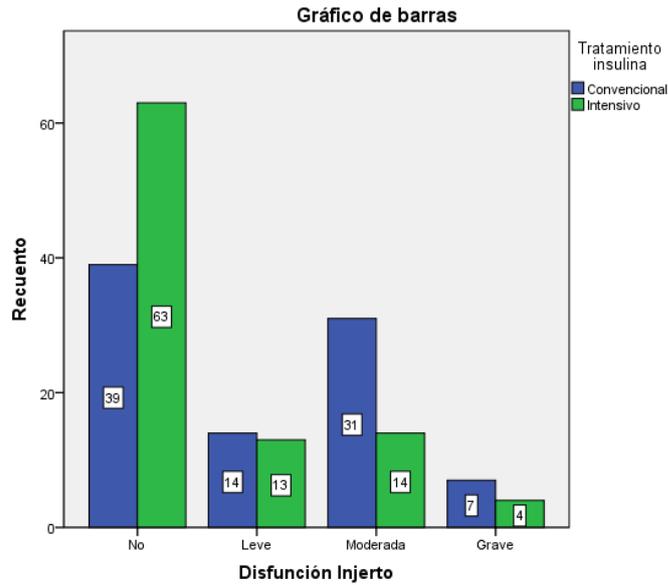
Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Disfunción Injerto	No	39	63	102
	Leve	14	13	27
	Moderada	31	14	45
	Grave	7	4	11
Total		91	94	185

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,879 <sup>a</sup>	3	,005
Razón de verosimilitudes	13,102	3	,004
Asociación lineal por lineal	11,633	1	,001
N de casos válidos	185		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,41.

Según la prueba de Chi cuadrado, existe una asociación entre el tratamiento y la disfunción del injerto hepático. El tratamiento intensivo se asocia a menor disfunción del injerto, y esta asociación es estadísticamente significativa.



### 17.- ÍNDICE DE QUICK

En el grupo de tratamiento intensivo, el índice de Quick medio fue de 81,4 (11,3)%. En el grupo de tratamiento convencional, el índice de Quick medio fue de 73,4 (14,6)%.

#### Descriptivos

IQ

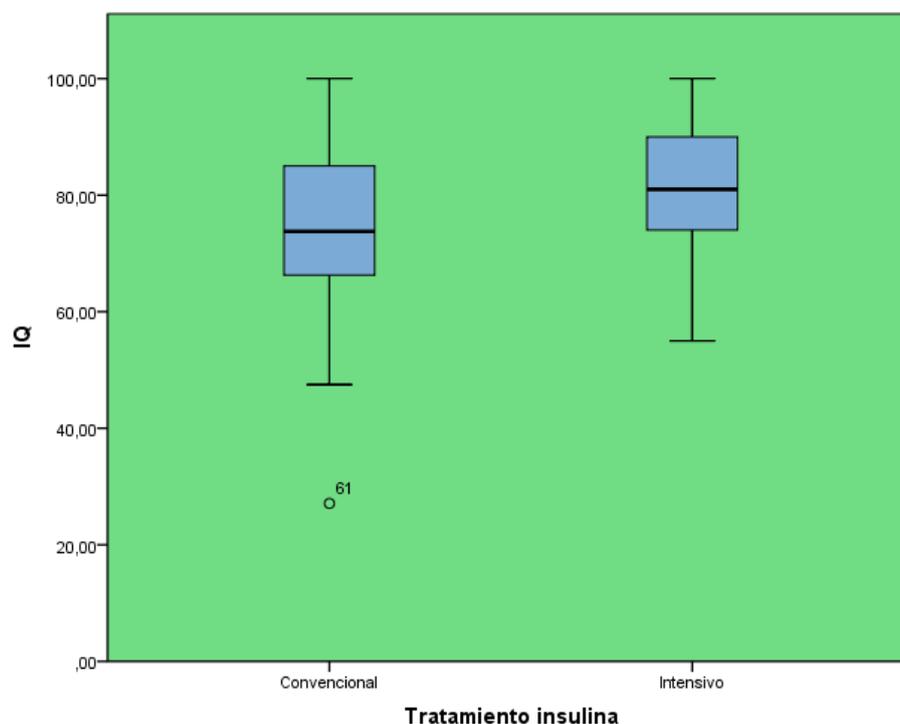
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Convencional	86	73,4256	14,56342	1,57041	70,3032	76,5480	27,10	100,00
Intensivo	89	81,4045	11,26208	1,19378	79,0321	83,7769	55,00	100,00
Total	175	77,4834	13,55572	1,02472	75,4610	79,5059	27,10	100,00

#### ANOVA

IQ

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2784,440	1	2784,440	16,503	,000
Intra-grupos	29189,362	173	168,725		
Total	31973,802	174			

La media de Índice de Quick es mayor en el grupo de tratamiento intensivo. La diferencia de medias es estadísticamente significativa según la prueba de ANOVA.



### 18.- ÍNDICE DE COCKROFT-GAULT

El aclaramiento de creatinina medio el décimo día de estancia en el hospital, calculado según la fórmula de Cockroft-Gault, fue de 99,9 (31,7) en el grupo de tratamiento intensivo, y de 82,0 (28,4) en el grupo de tratamiento convencional.

#### Descriptivos

COCKRO

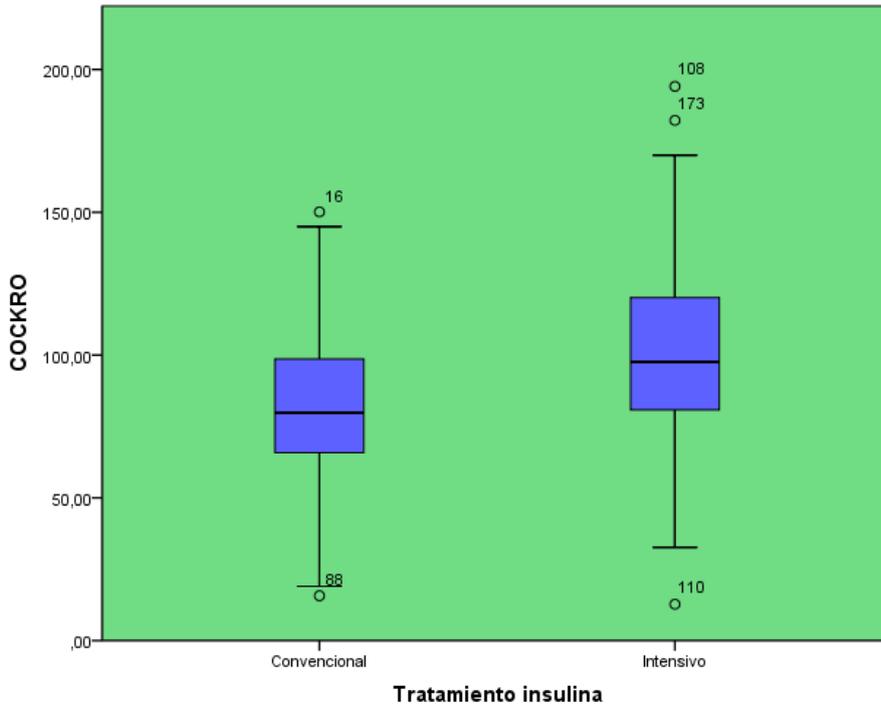
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Convencional	81	81,9801	28,42205	3,15801	75,6955	88,2648	15,71	150,13
Intensivo	91	99,8830	31,73928	3,32718	93,2729	106,4930	12,73	194,09
Total	172	91,4520	31,43961	2,39725	86,7200	96,1840	12,73	194,09

COCKRO

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	13735,422	1	13735,422	15,037	,000
Intra-grupos	155289,405	170	913,467		
Total	169024,827	171			

La media de aclaramiento de creatinina en el décimo día de estancia en el hospital, calculada mediante la fórmula de Cockroft-Gault es mayor en el grupo de tratamiento intensivo. La diferencia de medias entre ambos grupos es estadísticamente significativa, según el análisis con ANOVA de un factor.



### 19.- ÍNDICE MDRD-6

El filtrado glomerular calculado el décimo día de estancia en el hospital, calculado según el índice MDRD-6 fue de 91,1 (30,4) en el grupo de tratamiento intensivo, y de 75,3 (28,7) en el grupo de tratamiento convencional.

### Descriptivos

MDRD

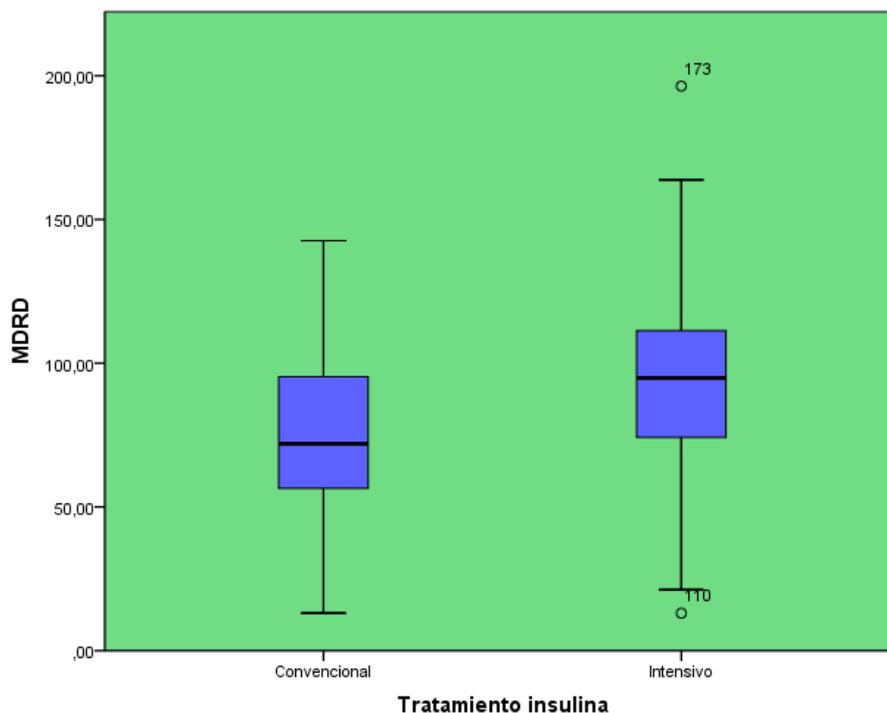
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Convencional	81	75,3610	28,68992	3,18777	69,0171	81,7049	13,12	142,62
Intensivo	91	95,1441	30,35927	3,18252	88,8214	101,4667	13,04	196,38
Total	172	85,8276	31,11690	2,37264	81,1442	90,5111	13,04	196,38

### ANOVA

MDRD

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	16772,033	1	16772,033	19,162	,000
Intra-grupos	148800,625	170	875,298		
Total	165572,658	171			

La media de filtrado glomerular en el décimo día de estancia en el hospital, calculada mediante el índice MDRD-6, fue mayor en el grupo de tratamiento intensivo. La diferencia de medias entre ambos grupos es estadísticamente significativa, según el análisis con ANOVA de un factor.



VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>MORTALIDAD</b>	1,1%	4,4%	0,162
<b>ESTANCIA (días)</b>	19,1 (13,1)	24,2 (22,0)	0,058
<b>REINGRESO REANIMACIÓN</b>	5,4%	8,9%	0,355
<b>INFECCIÓN</b>	27,7%	41,1%	0,055
<b>INFECCIÓN HERIDA</b>	3,2%	10%	0,062
<b>SEPSIS</b>	5,3%	4,4%	0,783
<b>CAMBIO PAUTA ATB</b>	27,7%	42,8%	0,038
<b>TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA</b>	3,2%	3,3%	0,957
<b>VENTILACIÓN MECÁNICA</b>	11,7%	17,6%	0,257
<b>TIEMPO VENTILACIÓN (h)</b>	22,1 (61,6)	21,7 (66,1)	0,960
<b>IMA</b>	0	0	-
<b>ICTUS</b>	0	3,3%	0,076
<b>ECV</b>	0	3,3	0,076
<b>RECHAZO AGUDO INJERTO</b>	5,3%	14,3%	0,040
<b>GRADO RECHAZO AGUDO</b>	LEVE 0 MOD 1,1% GRAVE 4,3%	LEVE 4,4% MOD 7,6% GRAVE 2,2%	0,020
<b>RECHAZO RESISTENTE</b>	0	4,4%	0,040
<b>DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO</b>	NO 67% LEVE 13,8% MOD 14,9% GRAVE 4,3%	NO 42,9% LEVE 15,4% MOD 34,1% GRAVE 7,7%	0,005
<b>INDICE QUICK (%)</b>	81,4 (11,3)	73,4 (14,6)	0,000
<b>COCKROFT</b>	99,9 (31,7)	82,0 (28,4)	0,000
<b>MDRD-6</b>	91,1 (30,4)	75,3 (28,7)	0,000

**TABLA 12. RESUMEN VARIABLES MORBIMORTALIDAD EN TRATAMIENTO INTENSIVO (GRUPO A) Y CONVENCIONAL (GRUPO B)**

## **ii. Ajuste con variables de confusión:**

A continuación se estudian las posibles variables de confusión (categóricas y cuantitativas) con aquellas variables de morbimortalidad, cuya asociación con el tratamiento intensivo vs convencional ha sido significativa, según el análisis simple del anterior punto. En las siguientes tablas vemos qué variables de confusión influyen en cada una de las variables de morbimortalidad y, de esta manera sabremos cuáles de estas variables categóricas son posibles variables de confusión.

El estudio se hace mediante la prueba de Chi cuadrado.

Variable	Categoría	Infección		
		No	Sí	Chi-cuadrado
<b>Sexo</b>	Varón	100	44	0,046
	Mujer	21	19	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	8	4	0,619
	41 - 50	34	17	
	51 - 60	48	21	
	> 60	29	21	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	4	0	0,585
	Normopeso	45	26	
	Sobrepeso grado 1	18	10	
	Sobrepeso grado 2	25	12	
	Obesidad grado 1	10	8	
	Obesidad grado 2	2	0	
	Obesidad grado 3	1	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	24	11	0,117
	Moderado	44	31	
	Grave	41	13	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	84	34	0,068
	Triple terapia	37	27	
<b>HCC</b>	No	70	46	0,043
	Sí	51	17	
<b>Complicación CV previa</b>	No	114	59	0,878
	Sí	7	4	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	112	58	0,536
	Tumor primario	2	0	
	Tumor metastatizado	1	0	
	Fallo hepático fulminante	6	5	
<b>Micofenolato</b>	No	65	26	0,131
	Sí	56	36	
<b>Azatioprina</b>	No	114	57	0,555
	Sí	7	5	
<b>Corticoides</b>	No	22	11	0,941
	Sí	99	51	
<b>Tacrólimus</b>	No	67	38	0,293
	Sí	53	24	
<b>Ciclosporina</b>	No	56	30	0,454
	Sí	65	32	

**TABLA 13.** Asociación entre posibles variables de confusión y variable infección

Variable	Categoría	Necesidad de cambio de pauta ATB		
		No	Sí	Chi-cuadrado
<b>Sexo</b>	Varón	99	45	0,056
	Mujer	21	19	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	8	4	0,695
	41 - 50	34	17	
	51 - 60	47	22	
	> 60	29	21	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	4	0	0,606
	Normopeso	45	26	
	Sobrepeso grado 1	18	10	
	Sobrepeso grado 2	24	13	
	Obesidad grado 1	10	8	
	Obesidad grado 2	2	0	
	Obesidad grado 3	1	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	24	11	0,177
	Moderado	44	31	
	Grave	40	14	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	84	34	0,042
	Triple terapia	36	28	
<b>HCC</b>	No	70	46	0,070
	Sí	50	18	
<b>Complicación CV previa</b>	No	113	60	0,910
	Sí	7	4	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	111	59	0,541
	Tumor primario	2	0	
	Tumor metastatizado	1	0	
	Fallo hepático fulminante	6	5	
<b>Micofenolato</b>	No	65	26	0,097
	Sí	55	37	
<b>Azatioprina</b>	No	113	58	0,585
	Sí	7	5	
<b>Corticoides</b>	No	22	11	0,884
	Sí	98	52	
<b>Tacrólimus</b>	No	67	38	0,359
	Sí	52	25	
<b>Ciclosporina</b>	No	55	31	0,390
	Sí	65	32	

**TABLA 14.** Asociación entre posibles variables de confusión y variable necesidad cambio pauta antibiótica

Variable	Categoría	Rechazo Agudo del injerto		
		No	Sí	Chi-cuadrado
<b>Sexo</b>	Varón	129	16	0,254
	Mujer	38	2	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	11	1	0,998
	41 - 50	46	5	
	51 - 60	63	7	
	> 60	45	5	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	4	0	0,984
	Normopeso	66	6	
	Sobrepeso grado 1	25	3	
	Sobrepeso grado 2	34	3	
	Obesidad grado 1	17	1	
	Obesidad grado 2	2	0	
	Obesidad grado 3	1	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	32	3	0,815
	Moderado	70	6	
	Grave	48	6	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	109	10	0,573
	Triple terapia	57	7	
<b>HCC</b>	No	105	12	0,751
	Sí	62	6	
<b>Complicación CV previa</b>	No	156	18	0,262
	Sí	11	0	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	153	17	0,948
	Tumor primario	2	0	
	Tumor metastatizado	1	0	
	Fallo hepático fulminante	11	1	
<b>Micofenolato</b>	No	84	7	0,617
	Sí	83	9	
<b>Azatioprina</b>	No	155	16	0,267
	Sí	12	0	
<b>Corticoides</b>	No	32	1	0,199
	Sí	135	15	
<b>Tacrólimus</b>	No	96	9	0,552
	Sí	70	7	
<b>Ciclosporina</b>	No	79	7	0,498
	Sí	88	9	

**TABLA 15.** Asociación entre posibles variables de confusión y variable rechazo agudo del injerto

Variable	Categoría	Grado Rechazo				Chi-cuadrado
		No	Leve	Moderado	Grave	
<b>Sexo</b>	Varón	129	4	7	5	0,635
	Mujer	38	0	1	1	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	11	0	0	1	0,666
	41 - 50	46	2	1	2	
	51 - 60	63	1	3	3	
	> 60	45	1	4	0	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	4	0	0	0	0,859
	Normopeso	66	0	2	4	
	Sobrepeso grado 1	25	0	2	1	
	Sobrepeso grado 2	34	2	0	1	
	Obesidad grado 1	17	0	1	0	
	Obesidad grado 2	2	0	0	0	
	Obesidad grado 3	1	0	0	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	32	0	2	1	0,615
	Moderado	70	0	3	3	
	Grave	48	2	2	2	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	109	4	4	2	0,17
	Triple terapia	57	0	3	4	
<b>HCC</b>	No	105	4	4	4	0,397
	Sí	62	0	4	2	
<b>Complicación CV previa</b>	No	156	4	8	6	0,739
	Sí	11	0	0	0	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	153	4	8	5	0,988
	Tumor primario	2	0	0	0	
	Tumor metastatizado	1	0	0	0	
	Fallo hepático fulminante	11	0	0	1	
<b>Micofenolato</b>	No	84	2	4	1	0,584
	Sí	83	2	3	4	
<b>Azatioprina</b>	No	155	4	7	5	0,746
	Sí	12	0	0	0	
<b>Corticoides</b>	No	32	1	0	0	0,405
	Sí	135	3	7	5	
<b>Tacrólimus</b>	No	96	2	5	2	0,734
	Sí	70	2	2	3	
<b>Ciclosporina</b>	No	79	2	2	3	0,726
	Sí	88	2	5	2	

**TABLA 16.** Asociación posibles variables de confusión y grado rechazo

Variable	Categoría	Rechazo corticorresistente		
		No	Sí	Chi-cuadrado
<b>Sexo</b>	Varón	141	4	0,288
	Mujer	40	0	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	12	0	0,172
	41 - 50	51	0	
	51 - 60	69	1	
	> 60	47	3	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	4	0	0,473
	Normopeso	71	1	
	Sobrepeso grado 1	26	2	
	Sobrepeso grado 2	37	0	
	Obesidad grado 1	18	0	
	Obesidad grado 2	2	0	
	Obesidad grado 3	1	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	35	0	0,430
	Moderado	73	3	
	Grave	53	1	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	117	2	0,952
	Triple terapia	63	1	
<b>HCC</b>	No	115	2	0,579
	Sí	66	2	
<b>Complicación CV previa</b>	No	170	4	0,611
	Sí	11	0	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	167	3	0,502
	Tumor primario	2	0	
	Tumor metastatizado	1	0	
	Fallo hepático fulminante	11	1	
<b>Micofenolato</b>	No	90	1	0,993
	Sí	91	1	
<b>Azatioprina</b>	No	169	2	0,706
	Sí	12	0	
<b>Corticoides</b>	No	33	0	0,505
	Sí	148	2	
<b>Tacrólimus</b>	No	103	2	0,331
	Sí	2	0	
<b>Ciclosporina</b>	No	86	95	0,280
	Sí	0	2	

**TABLA 17.** Asociación entre posibles variables de confusión y rechazo corticorresistente

Variable	Categoría	Disfunción inicial del Injerto				Chi-cuadrado
		No	Leve	Moderada	Grave	
<b>Sexo</b>	Varón	79	23	35	8	0,800
	Mujer	23	4	10	3	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	8	3	0	1	0,391
	41 - 50	23	10	16	2	
	51 - 60	43	8	15	4	
	> 60	26	6	14	4	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	2	2	0	0	0,771
	Normopeso	41	13	13	5	
	Sobrepeso grado 1	16	1	9	2	
	Sobrepeso grado 2	20	6	9	2	
	Obesidad grado 1	9	4	5	0	
	Obesidad grado 2	2	0	0	0	
	Obesidad grado 3	1	0	0	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	18	5	11	1	0,754
	Moderado	43	13	14	6	
	Grave	30	7	14	3	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	68	19	29	3	0,218
	Triple terapia	34	8	16	6	
<b>HCC</b>	No	62	16	32	7	0,648
	Sí	40	11	13	4	
<b>Complicación CV previa</b>	No	95	27	41	11	0,354
	Sí	7	0	4	0	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	96	26	39	9	0,006
	Tumor primario	0	1	1	0	
	Tumor metastatizado	0	0	0	1	
	Fallo hepático fulminante	6	0	5	1	
<b>Micofenolato</b>	No	50	13	25	3	0,653
	Sí	52	14	20	6	
<b>Azatioprina</b>	No	95	27	40	9	0,254
	Sí	7	0	5	0	
<b>Corticoides</b>	No	23	3	7	0	0,217
	Sí	79	24	38	9	
<b>Tacrólimus</b>	No	57	16	27	5	0,976
	Sí	44	11	18	4	
<b>Ciclosporina</b>	No	49	14	19	4	0,865
	Sí	53	13	26	5	

**TABLA 18.** Asociación entre posibles variables de confusión y disfunción inicial del injerto

Variable	Categoría	Días de estancia en hospital	
		Media	Sig. ANOVA
<b>Sexo</b>	Varón	21,55	0,905
	Mujer	21,92	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	19,5	0,850
	41 - 50	21,22	
	51 - 60	20,9	
	> 60	23,49	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	21,75	0,253
	Normopeso	20,55	
	Sobrepeso grado 1	29,6	
	Sobrepeso grado 2	17,38	
	Obesidad grado 1	20,61	
	Obesidad grado 2	14,5	
	Obesidad grado 3	14	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	25,82	0,308
	Moderado	20,56	
	Grave	19,98	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	20,39	0,332
	Triple terapia	23,09	
<b>HCC</b>	No	21,65	0,972
	Sí	21,55	
<b>Complicación CV previa</b>	No	21,7	0,814
	Sí	20,36	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	21,59	0,985
	Tumor primario	23,5	
	Tumor metastatizado	28	
	Fallo hepático fulminante	21,09	
<b>Micofenolato</b>	No	20,87	0,581
	Sí	22,36	
<b>Azatioprina</b>	No	21,76	0,678
	Sí	19,5	
<b>Corticoides</b>	No	19,84	0,545
	Sí	21,99	
<b>Tacrólimus</b>	No	4,93	0,710
	Sí	5,47	
<b>Ciclosporina</b>	No	6,47	0,079
	Sí	3,96	

**TABLA 19.** Asociación posibles variables de confusión con los días de estancia hospitalaria

Variable	Categoría	Índice de Quick	
		Media	Sig. ANOVA
Sexo	Varón	77,78	0,574
	Mujer	76,37	
Edad rango	30 - 40	80,69	0,751
	41 - 50	77,42	
	51 - 60	78,08	
	> 60	76,04	
IMC categórica	Peso insuficiente	90,75	0,321
	Normopeso	76,89	
	Sobrepeso grado 1	81,67	
	Sobrepeso grado 2	77,24	
	Obesidad grado 1	79,12	
	Obesidad grado 2	71,55	
	Obesidad grado 3	72,00	
MELD Categórica	Leve	78,86	0,798
	Moderado	78,38	
	Grave	77,06	
Tratamiento Inmunosupresor	Doble terapia	76,57	0,094
	Triple terapia	80,17	
HCC	No	76,50	0,226
	Sí	79,06	
Complicación CV previa	No	77,65	0,504
	Sí	74,69	
Causa del Trasplante	Cirrosis	78,31	0,011
	Tumor primario	74,65	
	Tumor metastatizado	47,60	
	Fallo hepático fulminante	67,60	
Micofenolato	No	75,89	0,037
	Sí	79,97	
Azatioprina	No	78,19	0,284
	Sí	73,86	
Corticoides	No	79,17	0,545
	Sí	77,63	
Tacrólimus	No	76,91	0,224
	Sí	79,34	
Ciclosporina	No	79,04	0,285
	Sí	76,93	

**TABLA 20.** Asociación posibles variables de confusión con el índice de Quick

Variable	Categoría	COCKRO	
		Media	Sig. ANOVA
<b>Sexo</b>	Varón	91,34	0,925
	Mujer	91,90	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	82,37	0,322
	41 - 50	95,28	
	51 - 60	87,42	
	> 60	95,64	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	78,47	0,269
	Normopeso	86,91	
	Sobrepeso grado 1	88,36	
	Sobrepeso grado 2	95,88	
	Obesidad grado 1	105,89	
	Obesidad grado 2	109,17	
	Obesidad grado 3	98,11	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	88,88	0,700
	Moderado	92,66	
	Grave	95,00	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	93,62	0,292
	Triple terapia	88,33	
<b>HCC</b>	No	91,88	0,824
	Sí	90,78	
<b>Complicación CV previa</b>	No	91,34	0,850
	Sí	93,29	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	91,43	0,233
	Tumor primario	63,40	
	Tumor metastatizado	143,00	
	Fallo hepático fulminante	92,23	
<b>Micofenolato</b>	No	92,65	0,755
	Sí	91,16	
<b>Azatioprina</b>	No	91,57	0,606
	Sí	96,80	
<b>Corticoides</b>	No	97,09	0,284
	Sí	90,63	
<b>Tacrólimus</b>	No	94,20	0,324
	Sí	89,50	
<b>Ciclosporina</b>	No	90,96	0,135
	Sí	92,72	

**TABLA 21.** Asociación posibles variables de confusión e índice de Cockcroft-Gault

Variable	Categoría	MDRD	
		Media	Sig. ANOVA
<b>Sexo</b>	Varón	86,57	0,537
	Mujer	82,92	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	79,20	0,668
	41 - 50	90,00	
	51 - 60	84,05	
	> 60	85,60	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	90,97	0,977
	Normopeso	87,17	
	Sobrepeso grado 1	84,34	
	Sobrepeso grado 2	85,24	
	Obesidad grado 1	83,03	
	Obesidad grado 2	89,69	
	Obesidad grado 3	58,98	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	87,72	0,929
	Moderado	85,89	
	Grave	87,94	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	86,74	0,719
	Triple terapia	84,95	
<b>HCC</b>	No	85,98	0,934
	Sí	85,58	
<b>Complicación CV previa</b>	No	85,56	0,650
	Sí	90,19	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	86,01	0,267
	Tumor primario	67,36	
	Tumor metastatizado	140,00	
	Fallo hepático fulminante	81,19	
<b>Micofenolato</b>	No	85,24	0,685
	Sí	87,16	
<b>Azatioprina</b>	No	85,95	0,626
	Sí	90,85	
<b>Corticoides</b>	No	91,85	0,244
	Sí	84,89	
<b>Tacrólimus</b>	No	89,28	0,175
	Sí	82,84	
<b>Ciclosporina</b>	No	84,40	0,453
	Sí	87,94	

**TABLA 22.** Asociación posibles variables de confusión e índice MDRD-6

Según los análisis realizados, las variables que quedan asociadas son las siguientes:

- a) Variables de respuesta categórica que están asociadas
  - a. **INFECCIÓN:** Tratamiento intensivo vs convencional, sexo y carcinoma hepatocelular
  - b. **NECESIDAD CAMBIO ATB:** Tratamiento intensivo vs convencional, sexo y tratamiento inmunosupresor (doble vs triple terapia)
  - c. **DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO:** Tratamiento intensivo vs convencional y causa del trasplante
- b) Variables de respuesta cuantitativa que están asociadas
  - a. **ÍNDICE DE QUICK:** Tratamiento intensivo vs tratamiento convencional, causa del trasplante y micofenolato

Las variables rechazo agudo del injerto, grado de rechazo, rechazo corticorresistente, índice de Cockcroft-Gault e índice MDRD-6 sólo están asociadas a la variable tratamiento intensivo vs convencional y, por lo tanto, no hay que ajustar con las variables de confusión.

A continuación, ajustaremos el modelo con las variables de confusión con asociación significativa con las variables de morbimortalidad.

Para ello, realizaremos los ajustes mediante un modelo de regresión logística binaria para variables dependientes categóricas dicotómicas, modelo de regresión logística multinomial para variables dependientes categóricas de respuesta multinomial, y modelo de regresión lineal para variables dependientes cuantitativas.

## 1) INFECCIÓN

Además de su relación con el tratamiento intensivo, se encontró relación significativa con el sexo, HCC y con el tratamiento inmunosupresor. Con el fin de aclarar, la relación de esta variable con las demás, se diseñó un modelo de regresión logística binaria. Este modelo permite detectar las relaciones de una variable dependiente binaria con otras variables que pueden ser de respuesta cuantitativa o cualitativa.

En primer lugar, se conocen los parámetros de las variables:

**Codificación de la variable dependiente**

Valor original	Valor interno
No	0
Sí	1

**Codificaciones de variables categóricas**

		Frecuencia	Codificación de parámetros (1)
Tratamiento insulina	Convencional	90	1.000
	Intensivo	94	.000
HCC	No	116	1.000
	Sí	68	.000
Sexo	Varón	144	1.000
	Mujer	40	.000

Luego, se presenta la tabla de clasificación original para la infección. De 121 casos que originalmente son No, los 121 se han clasificado en No, mientras que de los 63 casos que eran Sí, en ninguno de los casos ha acertado.

**Tabla de clasificación<sup>a,b</sup>**

Observado			Pronosticado		
			Infección		Porcentaje correcto
			No	Sí	
Paso 0	Infección	No	121	0	100.0
		Sí	63	0	.0
		Porcentaje global			65.8

a. En el modelo se incluye una constante.

b. El valor de corte es .500

**Variables en la ecuación**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	-.653	.155	17.647	1	.000	.521

El modelo permite determinar que la constante es significativa.

**Variables que no están en la ecuación**

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 0	Variables	TratamientoIn(1)	3.695	1	.055
		Sexo(1)	3.992	1	.046
		HCC	4.089	1	.043
Estadísticos globales			10.928	3	.012

Y que las variables que se pretenden introducir también lo son.

**Resumen de los modelos**

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	225.321 <sup>a</sup>	.059	.081

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de .001.

El ajuste del modelo no es muy alto, 0,081.

**Tabla de clasificación<sup>a</sup>**

Observado		Pronosticado		
		Infección		Porcentaje correcto
		No	Sí	
Paso 1	Infección No	117	4	96,7
	Sí	54	9	14,3
Porcentaje global				68,5

a. El valor de corte es ,500

La tabla de clasificación que obtenemos a partir de las variables dependientes, es que de 121 infecciones que estaban clasificadas en No, el modelo clasifica 117 en No, y 4 en Sí, es decir, el ajuste es del 96,7%.

De 63 que eran Sí, el modelo las clasifica como 54 en No y 9 en Sí, es decir, el ajuste es de un 14,3%. Mejor que el ajuste inicial.

**Variables en la ecuación**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup> TratamientoIn(1)	,623	,322	3,742	1	,053	1,864	,992	3,505
Sexo(1)	-,691	,373	3,426	1	,064	,501	,241	1,042
HCC(1)	,625	,345	3,270	1	,071	1,867	,949	3,675
Constante	-,854	,440	3,759	1	,053	,426		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: TratamientoIn, Sexo, HCC.

Si observamos la significación de las variables independientes, podemos observar que las más significativas son el tratamiento intensivo y la constante.

## 2) CAMBIO PAUTA TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Además del tratamiento intensivo, se encontró relación con el sexo y con el tratamiento inmunosupresor (doble vs triple terapia). Como esta variable es de respuesta binaria, también se utilizó un modelo de regresión logística.

**Codificación de la variable  
dependiente**

Valor original	Valor interno
No	0
Sí	1

**Codificaciones de variables categóricas**

		Frecuencia	Codificación de parámetros
			(1)
Tratamiento	Doble terapia	118	1,000
Inmunosupresor	Triple terapia	64	,000
Sexo	Varón	143	1,000
	Mujer	39	,000
Tratamiento insulina	Convencional	88	1,000
	Intensivo	94	,000

**Tabla de clasificación<sup>a,b</sup>**

Observado			Pronosticado		
			Necesidad de más ATB a parte de profilaxis		Porcentaje correcto
			No	Sí	
Paso 0	Necesidad de más ATB a parte de profilaxis	No	120	0	100,0
		Sí	62	0	,0
Porcentaje global					65,9

a. En el modelo se incluye una constante.

b. El valor de corte es ,500

La tabla de clasificación es de un 65,9% en esta etapa.

**Variables en la ecuación**

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0	Constante	-,660	,156	17,826	1	,000	,517

Se puede observar que en el paso inicial, la constante es significativa.

**Variables que no están en la ecuación**

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 0	Variables	TratamientoIn(1)	3,552	1	,059
		Sexo(1)	3,229	1	,072
		TtoInmuno(1)	4,121	1	,042
Estadísticos globales			11,350	3	,010

**Resumen del modelo**

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	222,038 <sup>a</sup>	,061	,084

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

En el modelo completo, el R cuadrado también es pequeño: 0,084.

Tabla de clasificación<sup>a</sup>

Observado			Pronosticado		
			Necesidad de más ATB a parte de profilaxis		Porcentaje correcto
			No	Sí	
Paso 1	Necesidad de más ATB a parte de profilaxis	No	117	3	97,5
		Sí	58	4	6,5
	Porcentaje global				66,5

a. El valor de corte es ,500

Sin embargo, se observa que la clasificación mejora con las variables independientes de un 65,9% a un 66,5%.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup> Tratamiento ln(1)	,698	,328	4,540	1	,033	2,011	1,058	3,823
Sexo(1)	-,655	,380	2,974	1	,085	,520	,247	1,093
TtoInmuno(1)	-,711	,335	4,517	1	,034	,491	,255	,946
Constante	-,064	,403	,026	1	,873	,938		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Tratamiento ln, Sexo, TtoInmuno.

Las variables más significativas en el modelo completo son el tratamiento (intensivo vs convencional) y el tratamiento inmunosupresor (doble vs triple terapia).

### 3) DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO

Además de la relación con el tratamiento, se encontró asociación con la causa del trasplante. Debido a que esta variable es de respuesta multinomial, se procedió a realizar una regresión logística multinomial.

### Resumen del procesamiento de los casos

		N	Porcentaje marginal
Disfunción Injerto	No	102	55.1%
	Leve	27	14.6%
Causa del Trasplante	Moderada	45	24.3%
	Grave	11	5.9%
	Cirrosis	170	91.9%
Tratamiento insulina	Tumor primario	2	1.1%
	Tumor metastatizado	1	.5%
	Fallo hepático fulminante	12	6.5%
Válidos	Convencional	91	49.2%
Perdidos	Intensivo	94	50.8%
Total		185	100.0%
Subpoblación		1	
		6 <sup>a</sup>	

a. La variable dependiente sólo tiene un valor observado en 1 (16.7%) subpoblaciones.

### Información del ajuste del modelo

Modelo	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Sólo la intersección	58.092			
Final	32.080	26.012	12	.011

Por la significación del ajuste del modelo, parece que es significativo, pero con un R cuadrado muy pequeño.

### Pseudo R-cuadrado

Cox y Snell	.131
Nagelkerke	.147
McFadden	.063

**Contrastes de la razón de verosimilitud**

Efecto	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud del modelo reducido	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Intersección	32.080 <sup>a</sup>	.000	0	.
CausaTHO	44.990	12.910	9	.167
TratamientoIn	43.355 <sup>b</sup>	11.275	3	.010

El estadístico de chi-cuadrado es la diferencia en las -2 log verosimilitudes entre el modelo final y el modelo reducido. El modelo reducido se forma omitiendo un efecto del modelo final. La hipótesis nula es que todos los parámetros de ese efecto son 0.

- a. Este modelo reducido es equivalente al modelo final ya que la omisión del efecto no incrementa los grados de libertad.
- b. Se han encontrado singularidades inesperadas en la matriz Hessiana. Esto indica que se deberán excluir algunas variables predictoras o que se deberán fusionar algunas categorías.

Según el contraste de razón de verosimilitudes, la variable significativa es el tratamiento (intensivo vs convencional).

**4) ÍNDICE DE QUICK**

Además de con el tratamiento, tiene relación con la causa del trasplante y el uso de micofenolato.

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.303 <sup>a</sup>	.092	.076	12.43422

a. Variables predictoras: (Constante), Micofenolato, Causa del Trasplante, Año THO

El R cuadrado de la regresión es 0,092.

**ANOVA<sup>b</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	2649.245	3	883.082	5.712	.001 <sup>a</sup>
	Residual	26129.062	169	154.610		
	Total	28778.307	172			

a. Variables predictoras: (Constante), Micofenolato, Causa del Trasplante, Año THO

b. Variable dependiente: IQ

Se puede observar también, que el modelo completo es significativo.

**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	74.439	1.556		47.852	.000
	Causa del Trasplante	-2.065	1.402	-.110	-1.474	.142
	Micofenolato	1.103	2.072	.043	.532	.595
	Tratamiento insulina	6.419	2.055	.249	3.123	.002

a. Variable dependiente: IQ

No obstante, se puede observar que el micofenolato y la causa del trasplante no son significativas en la regresión total. La única variable significativa es el tratamiento (intensivo vs convencional).

## **b. Diabetes conocida pretrasplante vs no diabetes conocida pretrasplante**

### **i. Análisis simple:**

En el punto 1.b. del apartado *Resultados*, hemos estudiado las características de los grupos de pacientes diabéticos y no diabéticos, del total de la muestra de pacientes trasplantados en los dos años (2005 y 2010/2011). En este punto vamos a estudiar las variables de morbimortalidad, como variables salida dependientes, y la variable diabetes, como variable independiente principal. Vamos a estudiar si las variables salida se modifican por la variable independiente. Es decir, vamos a comprobar si el ser diabético supone un peor pronóstico durante la estancia en el hospital.

La finalidad del contraste de hipótesis es cotejar:

- Hipótesis nula (H0): Ser diabético no supone un peor pronóstico en la morbimortalidad intrahospitalaria en el trasplante hepático.

- Hipótesis alternativa (H1): Ser diabético supone un peor pronóstico en la morbimortalidad intrahospitalaria en el trasplante hepático.

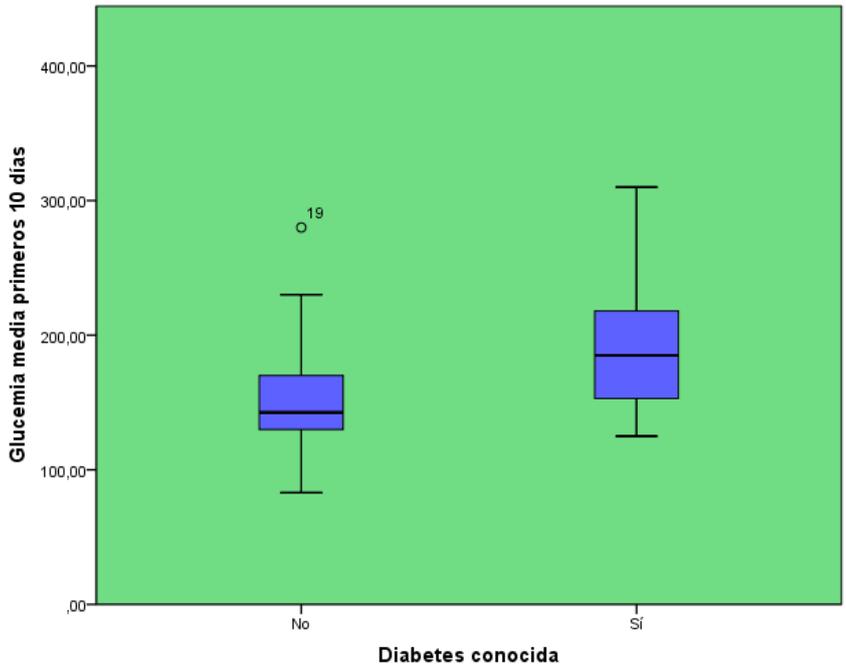
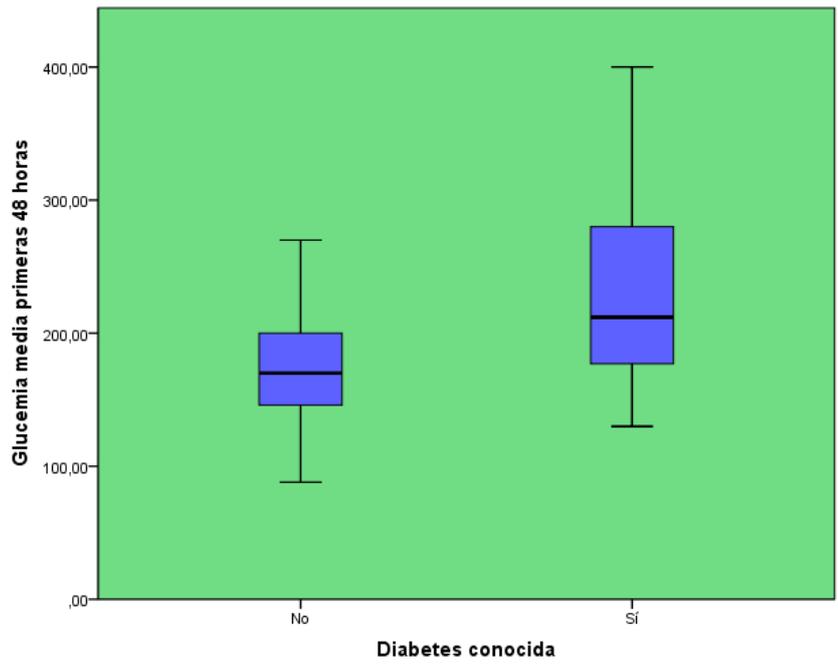
Para ello, utilizaremos un Análisis de Varianza de un Factor para variables de respuesta cuantitativa, y utilizaremos un Análisis de Contingencia con una prueba de Chi cuadrado para variables de respuesta cualitativa.

### **1.- CONTROL GLUCÉMICO**

En el grupo de diabéticos, la glucemia media que mantuvieron los pacientes en las primeras 48 horas fue de 225,5 (62,9) mg/dl, y la glucemia media que mantuvieron durante los 10 primeros días fue de 190,9 (45,4) mg/dl.

En el grupo de no diabéticos, la glucemia media que mantuvieron los pacientes en las primeras 48 horas fue de 172,5 (35,7) mg/dl, y la glucemia media que mantuvieron durante los 10 primeros días fue de 149,8 (31,8) mg/dl.

La glucemia media que mantuvieron los pacientes en el grupo de diabéticos fue menor que en el grupo de no diabéticos, durante las primeras 48 horas y durante los 10 primeros días ( $p < 0,01$ ).



## 2.- MORTALIDAD DURANTE EL INGRESO

En el grupo de diabéticos fallecieron 3 (4,4%) pacientes durante la estancia en el hospital. En el grupo de no diabéticos, 2 (1,7%) pacientes fallecieron durante la estancia hospitalaria.

**Tabla de contingencia Exitus durante el ingreso \* Diabetes conocida**

Recuento		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Exitus durante el ingreso	No	115	65	180
	Sí	2	3	5
Total		117	68	185

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,194 <sup>a</sup>	1	,274		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,388	1	,534		
Razón de verosimilitudes	1,140	1	,286		
Estadístico exacto de Fisher				,359	,261
Asociación lineal por lineal	1,188	1	,276		
N de casos válidos	185				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,84.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

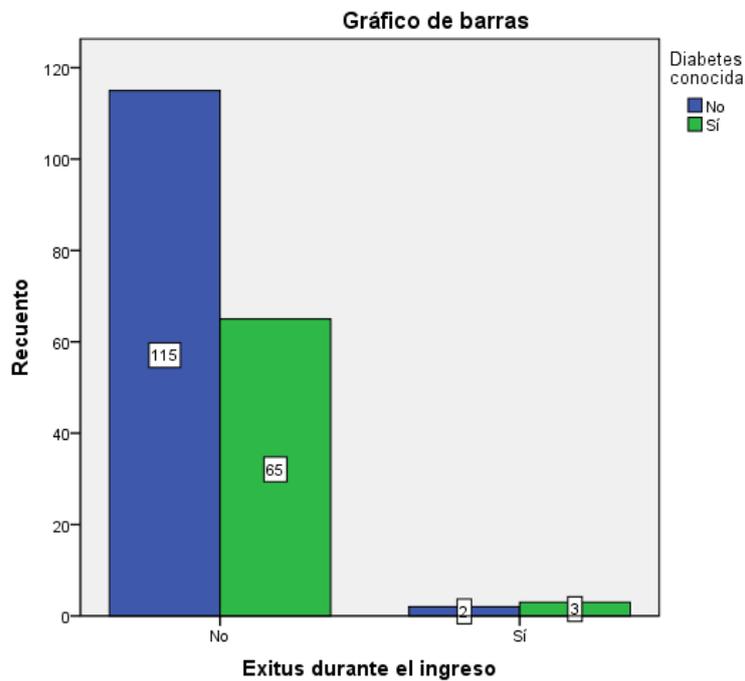
La prueba de Chi cuadrado permite concluir que no hay diferencias en la mortalidad en los grupos diabetes y no diabetes.

Hipótesis nula: No hay asociación entre la presencia de diabetes y mortalidad

Hipótesis alternativa: Hay asociación entre la presencia de diabetes y mortalidad

Como el p-valor o el valor de significación estadística es mayor de 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula, por lo que concluimos que

la presencia de diabetes no provoca diferencias en la mortalidad intrahospitalaria tras el trasplante hepático.



### 3.-DÍAS DE ESTANCIA EN EL HOSPITAL

Los pacientes con diabetes permanecieron un mínimo de 9 días y un máximo de 120 días en el hospital, con una media de estancia de 23,4 (17,1) días. Los pacientes no diabéticos permanecieron un mínimo de 8 días y un máximo de 180 días en el hospital, con una media de estancia de 20,6 (18,7) días.

#### ANOVA

Días de estancia en hospital

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	338,818	1	338,818	1,025	,313
Intra-grupos	59486,259	180	330,479		
Total	59825,077	181			

El análisis ANOVA de un factor no permite rechazar la hipótesis nula de no diferencia de medias. No existen diferencias estadísticamente significativas en la media de estancia hospitalaria en los pacientes con diabetes y sin diabetes.

#### 4.- EMPEORAMIENTO QUE REQUIERA REINGRESO EN REANIMACIÓN

En el grupo de pacientes diabéticos, 8 (12,1%) pacientes requirieron reingresar en reanimación, una vez ya habían subido a sala. En el grupo de pacientes no diabéticos, 5 (4,3%) pacientes requirieron reingresar en reanimación, una vez ya habían subido a sala.

**Tabla de contingencia Empeoramiento que requiera ingreso en REA \***  
**Diabetes conocida**

Recuento		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Empeoramiento que requiera ingreso en REA	No	110	58	168
	Sí	5	8	13
Total		115	66	181

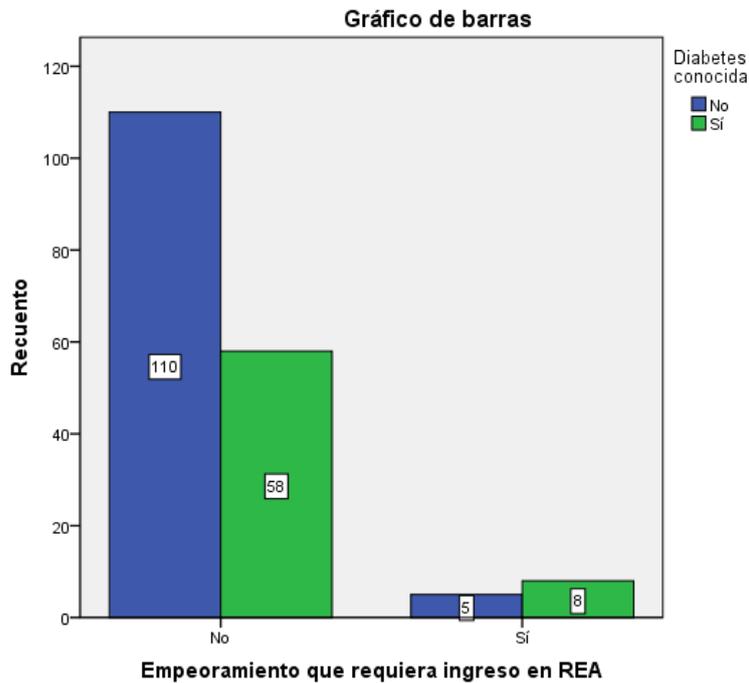
#### **Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,801 <sup>a</sup>	1	,051		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2,724	1	,099		
Razón de verosimilitudes	3,629	1	,057		
Estadístico exacto de Fisher				,072	,052
Asociación lineal por lineal	3,780	1	,052		
N de casos válidos	181				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,74.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

La p-valor está al límite de la zona de probabilidad. Se observa, pues, una tendencia a que los pacientes diabéticos requieran reingresar en reanimación más veces que los no diabéticos, pero esta asociación no llega a la significación estadística.



## 5.-INFECCIONES

En el grupo de diabéticos, 28 (41,8%) pacientes presentaron infección durante la estancia hospitalaria. En el grupo de pacientes no diabéticos, 35 (30,0%) pacientes presentaron infección durante la estancia hospitalaria.

**Tabla de contingencia Infección \* Diabetes conocida**

Recuento

		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Infección	No	82	39	121
	Sí	35	28	63
Total		117	67	184

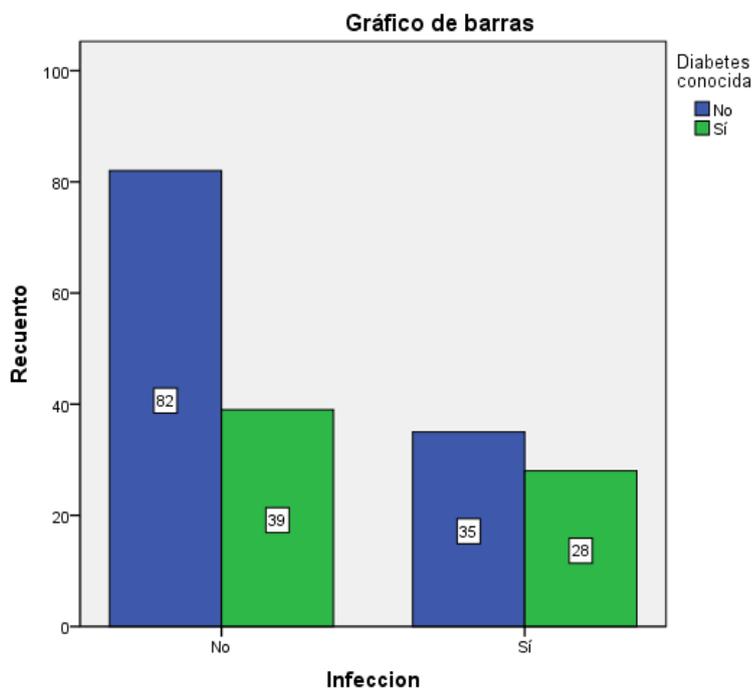
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,669 <sup>a</sup>	1	,102		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2,167	1	,141		
Razón de verosimilitudes	2,640	1	,104		
Estadístico exacto de Fisher				,109	,071
Asociación lineal por lineal	2,654	1	,103		
N de casos válidos	184				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 22,94.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Aunque se observa un mayor porcentaje de infección en los pacientes con diabetes, no existe asociación estadísticamente significativa entre las variables al hacer la prueba de Chi cuadrado.



## 6.- INFECCIÓN HERIDA QUIRÚRGICA

11 (16,4%) pacientes diabéticos presentaron infección de la herida quirúrgica. 1 (0,8%) paciente no diabético presentó infección de la herida quirúrgica.

**Tabla de contingencia Infección Herida Quirúrgica \* Diabetes conocida**

Recuento

		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Infección Herida Quirúrgica	No	116	56	172
	Sí	1	11	12
Total		117	67	184

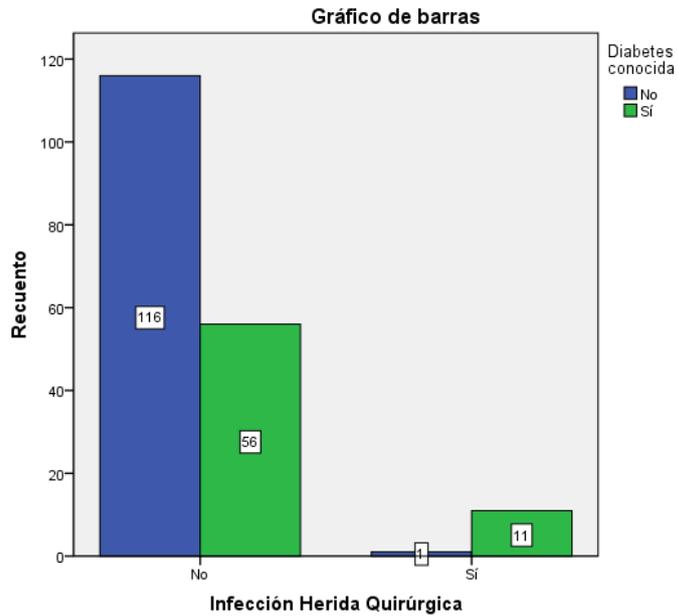
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,926 <sup>a</sup>	1	,000		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	14,470	1	,000		
Razón de verosimilitudes	17,369	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	16,835	1	,000		
N de casos válidos	184				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,37.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

La prueba de Chi cuadrado es estadísticamente significativa. Se puede decir que los pacientes diabéticos presentaron más infecciones de la herida quirúrgica que los no diabéticos.



## 7.- SEPSIS GRAVE

6 (9,0%) pacientes diabéticos presentaron sepsis grave durante la estancia hospitalaria. 3 (2,6%) pacientes presentaron sepsis grave durante la estancia hospitalaria.

**Tabla de contingencia Sepsis \* Diabetes conocida**

Recuento

		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Sepsis	No	114	61	175
	Sí	3	6	9
Total		117	67	184

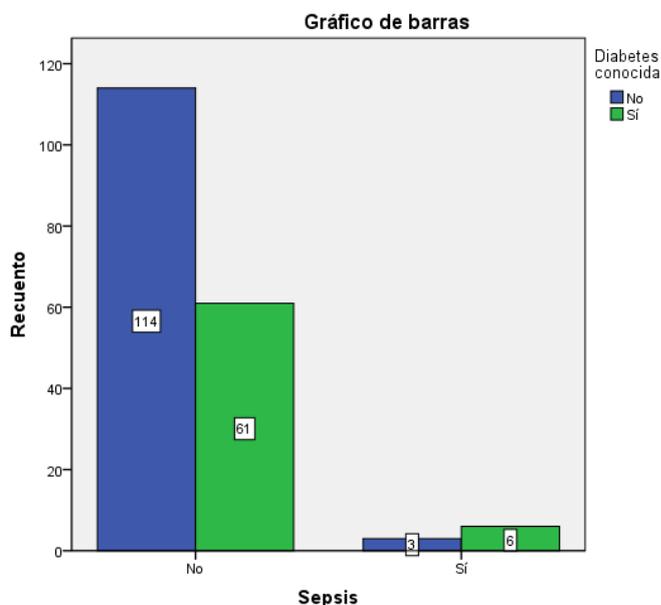
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,741 <sup>a</sup>	1	,053		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2,493	1	,114		
Razón de verosimilitudes	3,566	1	,059		
Estadístico exacto de Fisher				,075	,060
Asociación lineal por lineal	3,720	1	,054		
N de casos válidos	184				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,28.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Según el Chi cuadrado, se observa una tendencia estadística en la asociación de diabetes y sepsis grave, pero esta asociación no llega a ser estadísticamente significativa.



## 8.- NECESIDAD DE CAMBIO DE PAUTA ANTIBIÓTICA

En el grupo de pacientes con diabetes, en 29 (43,3%) pacientes hubo que añadir algún antibiótico a la pauta profiláctica inicial, debido a infección o infección de la herida quirúrgica. En el grupo de pacientes no

diabéticos, en 35 (29,9%) pacientes hubo que añadir algún antibiótico a la pauta profiláctica inicial.

**Tabla de contingencia Cambio pauta ATB \* Diabetes conocida**

Recuento		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Necesidad de cambio de pauta antibiótica	No	82	38	120
	Sí	35	29	64
Total		117	67	184

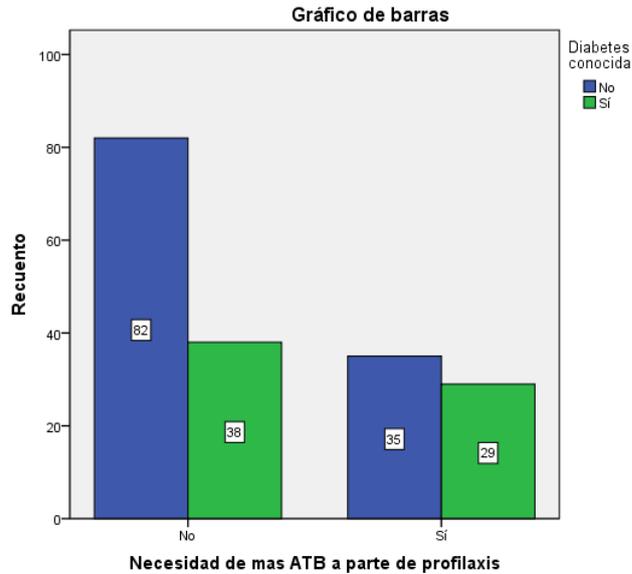
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,357 <sup>a</sup>	1	,067		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2,793	1	,095		
Razón de verosimilitudes	3,320	1	,068		
Estadístico exacto de Fisher				,078	,048
Asociación lineal por lineal	3,339	1	,068		
N de casos válidos	184				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 23,30.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Según la prueba de Chi cuadrado, no se puede rechazar la hipótesis nula de independencia de las variables diabetes y necesidad de cambio de pauta antibiótica.



## 9.- NECESIDAD DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA

En el grupo de diabetes, 3 (4,4%) pacientes requirieron diálisis durante la estancia hospitalaria. En el grupo de no diabetes, 3 (2,6%) pacientes requirieron diálisis durante la estancia en el hospital.

**Tabla de contingencia Necesidad de Terapia Renal Sustitutiva \***  
**Diabetes conocida**

Recuento	Diabetes conocida		Total
	No	Si	
Necesidad de Terapia Renal Sustitutiva	113	65	178
	3	3	6
Total	116	68	184

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,453 <sup>a</sup>	1	,501		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,059	1	,808		
Razón de verosimilitudes	,438	1	,508		
Estadístico exacto de Fisher				,671	,392
Asociación lineal por lineal	,450	1	,502		
N de casos válidos	184				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,22.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

No se puede rechazar la hipótesis nula de independencia entre las variables diabetes y terapia renal sustitutiva.

### 10.- NECESIDAD DE VENTILACIÓN MECÁNICA

15 (22,1%) pacientes diabéticos requirieron ventilación mecánica durante más de 24 horas. 12 (10,3%) pacientes no diabéticos requirieron ventilación mecánica durante más de 24 horas.

**Tabla de contingencia Necesidad de Ventilación Mecánica más 24 horas \* Diabetes conocida**

Recuento		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Necesidad de Ventilación Mecánica más 24 horas	,00	105	53	158
Total	1,00	117	68	185

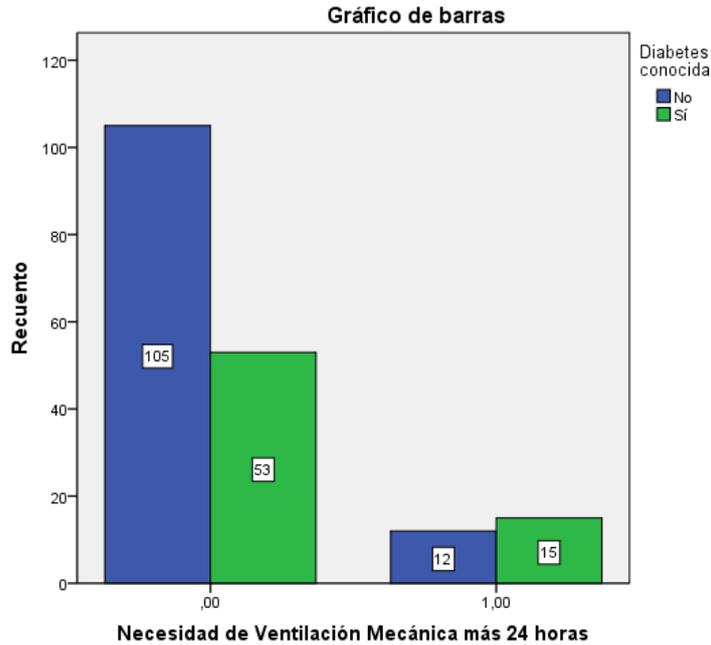
#### **Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,806 <sup>a</sup>	1	,028		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,906	1	,048		
Razón de verosimilitudes	4,637	1	,031		
Estadístico exacto de Fisher				,033	,025
Asociación lineal por lineal	4,780	1	,029		
N de casos válidos	185				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,92.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

La prueba de Chi cuadrado es significativa. El porcentaje de diabéticos que requirió ventilación mecánica durante más de 24 horas, fue mayor que el porcentaje de no diabéticos que requirió la ventilación mecánica. La asociación es estadísticamente significativa.



### 11.- TIEMPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA

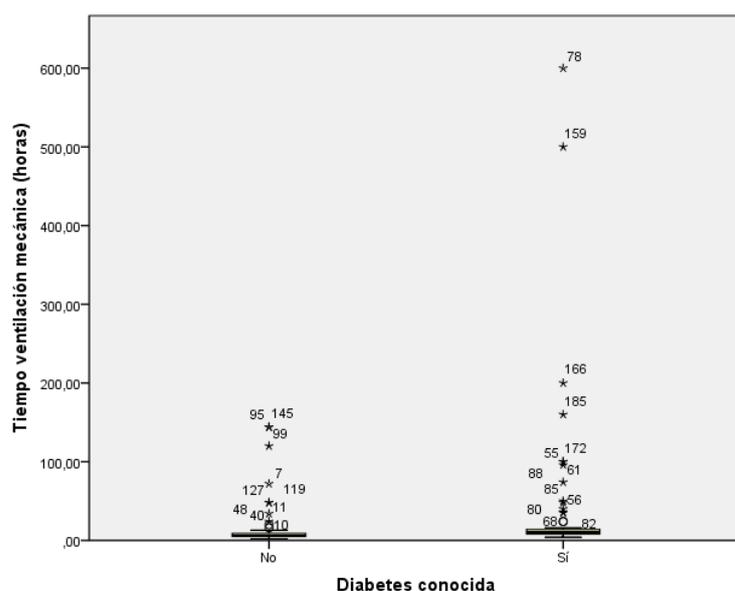
El tiempo medio de ventilación mecánica de los pacientes con diabetes fue de 38,3 (97,5) horas. El tiempo medio de ventilación mecánica de los pacientes no diabéticos fue de 12,0 (22,9) horas.

#### ANOVA

Tiempo ventilación mecánica (horas)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	28799,094	1	28799,094	7,366	,007
Intra-grupos	684219,459	175	3909,825		
Total	713018,554	176			

La diferencia de medias entre los grupos diabetes y no diabetes es estadísticamente significativa según el análisis de ANOVA. Los pacientes diabéticos requirieron ventilación mecánica durante más tiempo que los pacientes no diabéticos.



## 12.-INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Ningún paciente presentó infarto agudo de miocardio durante la estancia en el hospital, en ninguno de los dos grupos.

## 13.- ICTUS

3 (4,4%) pacientes diabéticos presentaron ictus hemorrágico durante la estancia en el hospital. Ningún paciente no diabético presentó episodios de ictus durante la estancia en el hospital.

**Tabla de contingencia Ictus \* Diabetes conocida**

Recuento

		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Ictus	No	117	65	182
	Sí	0	3	3
Total		117	68	185

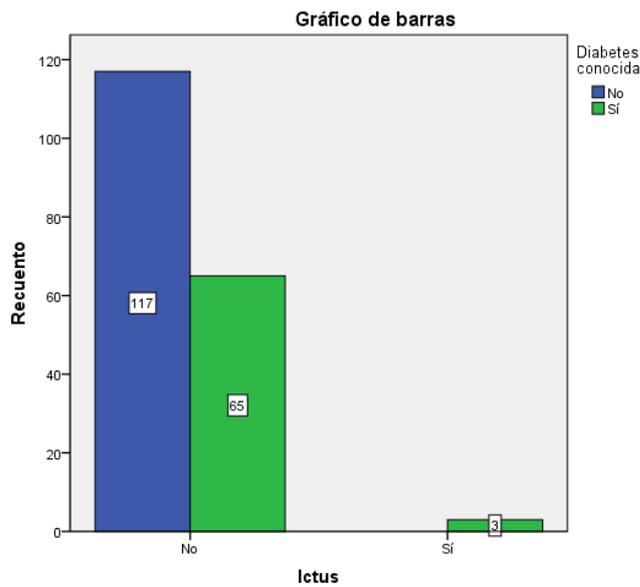
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,247 <sup>a</sup>	1	,022		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2,846	1	,092		
Razón de verosimilitudes	6,091	1	,014		
Estadístico exacto de Fisher				,048	,048
Asociación lineal por lineal	5,218	1	,022		
N de casos válidos	185				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,10.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Existió una asociación significativa entre la presencia de diabetes y episodio de ictus durante la estancia en el hospital.



#### 14.- EVENTOS CARDIOVASCULARES

3 (4,4%) pacientes diabéticos presentaron eventos cardiovasculares (IMA + ictus) durante la estancia en el hospital. Ningún paciente no diabético presentó eventos cardiovasculares durante la estancia en el hospital.

**Tabla de contingencia Evento cardiovascular \* Diabetes conocida**

		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Evento cardiovascular	No	117	65	182
	Sí	0	3	3
Total		117	68	185

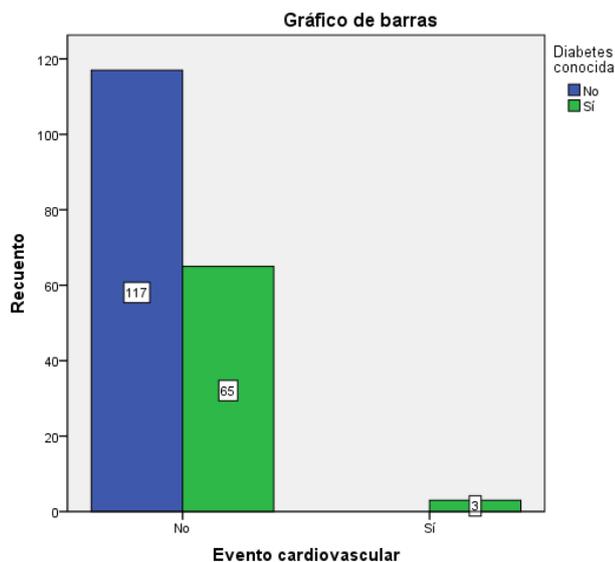
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,247 <sup>a</sup>	1	,022		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2,846	1	,092		
Razón de verosimilitudes	6,091	1	,014		
Estadístico exacto de Fisher				,048	,048
Asociación lineal por lineal	5,218	1	,022		
N de casos válidos	185				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,10.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Existió una asociación significativa entre la presencia de diabetes y episodio de evento cardiovascular durante la estancia en el hospital.



## 15.- RECHAZO AGUDO DEL INJERTO

En el grupo de pacientes con diabetes, se produjo 12 (17,6%) episodios de rechazo agudo del injerto, de los cuales 4(5,9%) fueron leves, 5 (7,4%) fueron moderados y 3 (4,4%) fueron graves.

En el grupo de pacientes sin diabetes se produjo 6 (5,1%) episodios de rechazo agudo del injerto, de los cuales ninguno fue leve, 3 (2,6%) fueron moderados y 3 (2,6%) fueron graves.

**Tabla de contingencia Rechazo Agudo del injerto \* Diabetes conocida**

Recuento

		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Rechazo Agudo del injerto	No	111	56	167
	Sí	6	12	18
Total		117	68	185

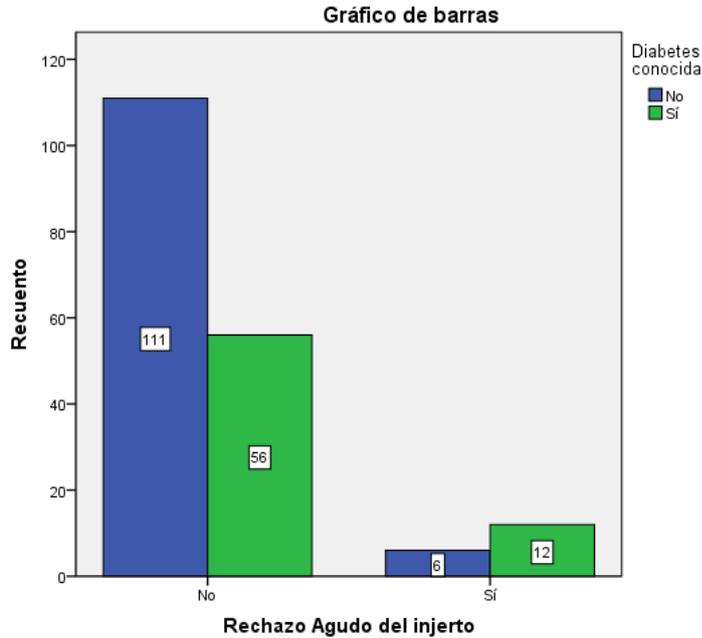
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,674 <sup>a</sup>	1	,006		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	6,315	1	,012		
Razón de verosimilitudes	7,361	1	,007		
Estadístico exacto de Fisher				,009	,007
Asociación lineal por lineal	7,632	1	,006		
N de casos válidos	185				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,62.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Según la prueba de Chi cuadrado, se puede rechazar la hipótesis nula de independencia, pues existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes y el rechazo agudo de injerto hepático.



**Tabla de contingencia Grado Rechazo \* Diabetes conocida**

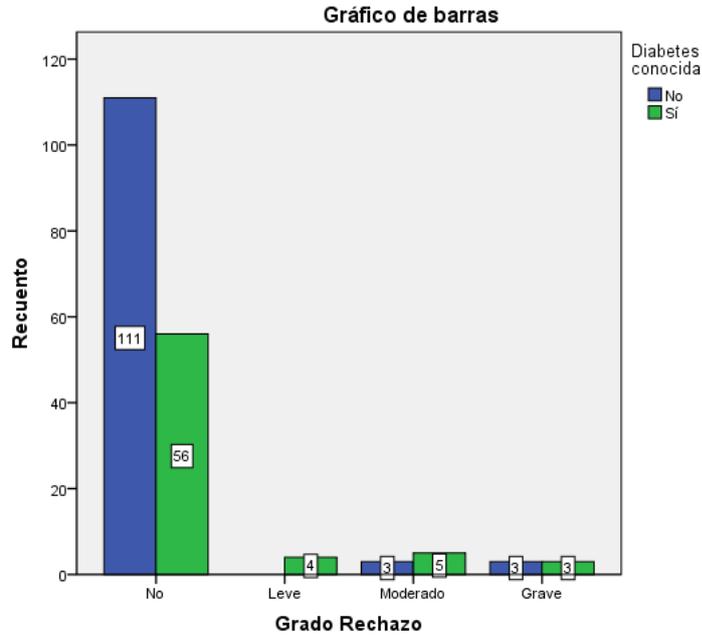
Recuento		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Grado Rechazo	No	111	56	167
	Leve	0	4	4
	Moderado	3	5	8
	Grave	3	3	6
Total		117	68	185

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,362 <sup>a</sup>	3	,016
Razón de verosimilitudes	11,372	3	,010
Asociación lineal por lineal	4,247	1	,039
N de casos válidos	185		

a. 5 casillas (62,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,47.

De acuerdo a la prueba de Chi cuadrado, existe una asociación significativa entre la presencia de diabetes y el grado de rechazo agudo del injerto.



### 16.- RECHAZO CORTICORRESISTENTE

En el grupo de diabetes, 4 (5,9%) pacientes tuvieron rechazo corticorresistente. En el grupo de no diabetes, ningún paciente tuvo rechazo corticorresistente.

**Tabla de contingencia Rechazo corticorresistente \* Diabetes conocida**

Recuento

		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Rechazo corticorresistente	No	117	64	181
	Sí	0	4	4
Total		117	68	185

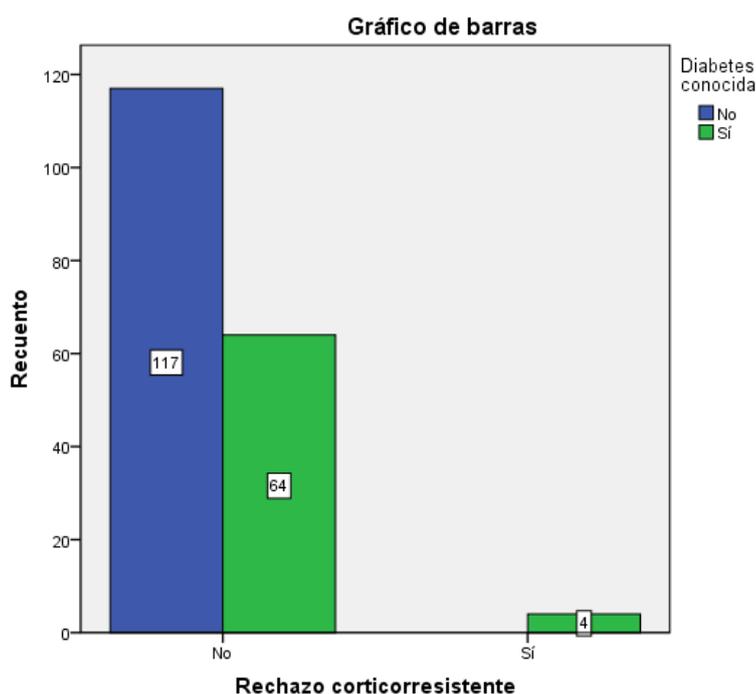
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,034 <sup>a</sup>	1	,008		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	4,529	1	,033		
Razón de verosimilitudes	8,160	1	,004		
Estadístico exacto de Fisher				,017	,017
Asociación lineal por lineal	6,996	1	,008		
N de casos válidos	185				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,47.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

De acuerdo a la prueba de Chi cuadrado, no se puede rechazar la hipótesis nula de independencia, por lo que los pacientes con diabetes tuvieron mayor número de rechazos corticorresistentes que los no diabéticos.



### 17.- DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO HEPÁTICO

En el grupo de diabetes, 11 (16,2%) pacientes presentaron disfunción leve del injerto durante los tres primeros días tras la intervención, 21 (30,9%) pacientes presentaron disfunción moderada del injerto y 7 (10,3%) pacientes presentaron disfunción grave del injerto durante la

estancia en el hospital. 29 (42,6%) pacientes no presentaron disfunción del injerto.

En el grupo de no diabetes, 16 (13,7%) pacientes presentaron disfunción leve del injerto, 24 (20,5%) presentaron disfunción moderada del injerto y 4 (3,4%) pacientes presentaron disfunción grave del injerto. 73 (62,4%) pacientes no presentaron disfunción del injerto.

**Tabla de contingencia Disfunción Injerto \* Diabetes conocida**

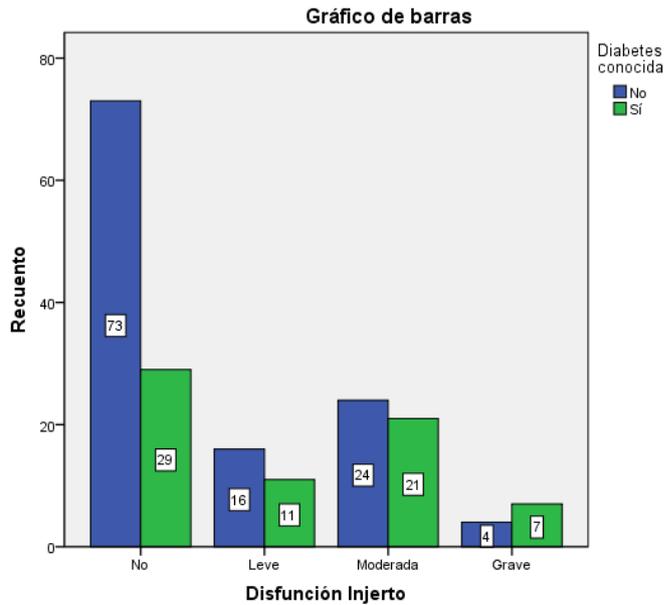
Recuento		Diabetes conocida		Total
		No	Sí	
Disfunción Injerto	No	73	29	102
	Leve	16	11	27
	Moderada	24	21	45
	Grave	4	7	11
Total		117	68	185

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,546 <sup>a</sup>	3	,036
Razón de verosimilitudes	8,443	3	,038
Asociación lineal por lineal	8,258	1	,004
N de casos válidos	185		

a. 1 casillas (12,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,04.

Según la prueba de Chi cuadrado, existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes y la disfunción del injerto hepático.



### 18.- ÍNDICE DE QUICK

Los pacientes con diabetes, tuvieron un índice de Quick medio en el décimo día de ingreso hospitalario de 72,9 (14,4)%. Los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante, tuvieron un índice de Quick medio el décimo día de ingreso hospitalario de 80,3 (12,3)%.

#### Descriptivos

IQ

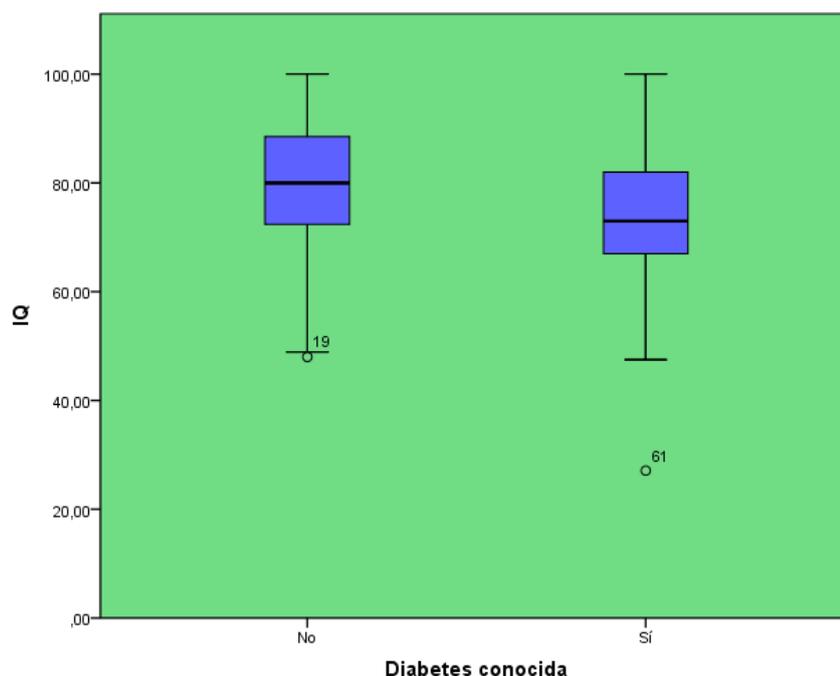
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	109	80,2697	12,28098	1,17630	77,9381	82,6014	48,00	100,00
Sí	66	72,8818	14,38012	1,77007	69,3467	76,4169	27,10	100,00
Total	175	77,4834	13,55572	1,02472	75,4610	79,5059	27,10	100,00

#### ANOVA

IQ

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2243,754	1	2243,754	13,056	,000
Intra-grupos	29730,048	173	171,850		
Total	31973,802	174			

La media de Índice de Quick en el décimo día de hospitalización, es menor en los pacientes con diabetes. La diferencia de medias es estadísticamente significativa según la prueba de ANOVA.



### 19.- ÍNDICE DE COCKROFT-GAULT

El aclaramiento de creatinina medio en el décimo día de estancia en el hospital, calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault, fue de 84,3 (34,3) en los pacientes con diabetes, y de 95,8 (28,9) en los pacientes sin diabetes.

#### Descriptivos

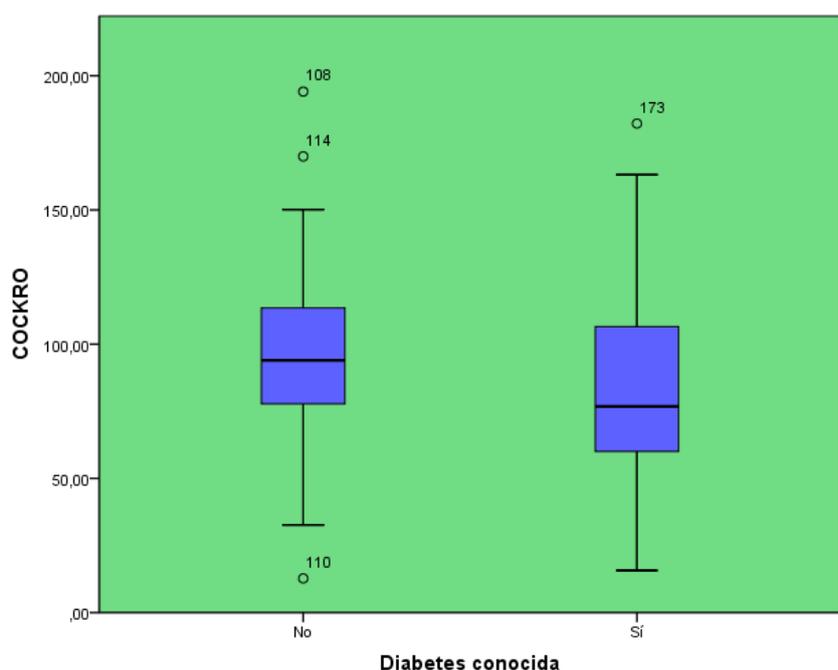
COCKRO

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	107	95,8187	28,86238	2,79023	90,2868	101,3506	12,73	194,09
Sí	65	84,2637	34,30651	4,25520	75,7630	92,7644	15,71	182,18
Total	172	91,4520	31,43961	2,39725	86,7200	96,1840	12,73	194,09

### ANOVA

COCKRO					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	5398,940	1	5398,940	5,609	,019
Intra-grupos	163625,887	170	962,505		
Total	169024,827	171			

La media de aclaramiento de creatinina en el décimo día de estancia en el hospital, calculada mediante la fórmula de Cockroft-Gault es menor en los pacientes con diabetes. La diferencia de medias entre ambos grupos es estadísticamente significativa, según el análisis con ANOVA de un factor.



### 20.- ÍNDICE MDRD-6

El filtrado glomerular medio en el décimo día de estancia en el hospital, calculado según el índice MDRD-6 fue de 78,7 (34,4) en los pacientes con diabetes, y de 90,1 (28,3) en los pacientes sin diabetes conocida.

### Descriptivos

MDRD

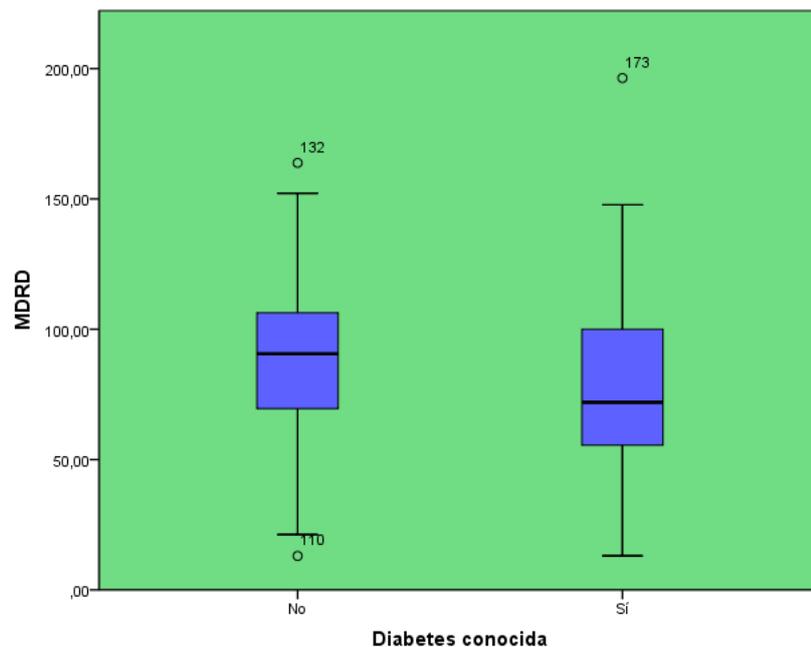
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	107	90,1489	28,27139	2,73310	84,7302	95,5675	13,04	163,80
Sí	65	78,7142	34,36084	4,26194	70,2000	87,2284	13,12	196,38
Total	172	85,8276	31,11690	2,37264	81,1442	90,5111	13,04	196,38

### ANOVA

MDRD

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	5287,131	1	5287,131	5,608	,019
Intra-grupos	160285,527	170	942,856		
Total	165572,658	171			

La media de filtrado glomerular en el décimo día de estancia en el hospital, calculada mediante el índice MDRD-6, fue menor en los pacientes con diabetes. La diferencia de medias entre ambos grupos es estadísticamente significativa, según el análisis con ANOVA de un factor.



VARIABLE	DIABETES	NO DIABETES	p
<b>MORTALIDAD</b>	4,4%	1,7%	0,274
<b>ESTANCIA (días)</b>	23,4 (17,1)	20,6 (18,7)	0,313
<b>REINGRESO REANIMACIÓN</b>	12,1%	4,3%	0,051
<b>INFECCIÓN</b>	41,8%	30,0%	0,102
<b>INFECCIÓN HERIDA</b>	16,4%	0,8%	0,000
<b>SEPSIS</b>	9%	2,6%	0,053
<b>CAMBIO PAUTA ATB</b>	43,3%	29,9%	0,067
<b>TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA</b>	4,4%	2,6%	0,501
<b>VENTILACIÓN MECÁNICA</b>	22,1%	10,3%	0,028
<b>TIEMPO VENTILACIÓN (h)</b>	38,3 (97,5)	12,0 (22,9)	0,007
<b>IMA</b>	0	0	-
<b>ICTUS</b>	4,4%	0	0,022
<b>ECV</b>	4,4%	0	0,022
<b>RECHAZO AGUDO INJERTO</b>	17,6%	5,1%	0,006
<b>GRADO RECHAZO AGUDO</b>	LEVE 5,9% MOD 7,4% GRAVE 4,4%	LEVE 0 MOD 2,6% GRAVE 2,6%	0,016
<b>RECHAZO RESISTENTE</b>	5,9%	0	0,008
<b>DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO</b>	NO 42,6% LEVE 16,2% MOD 30,9% GRAVE 10,3%	NO 62,4% LEVE 13,7% MOD 20,5% GRAVE 3,4%	0,036
<b>INDICE QUICK (%)</b>	72,9 (14,4)	80,3 (12,3)	0,000
<b>COCKROFT</b>	84,3 (34,3)	95,8 (28,9)	0,019
<b>MDRD-6</b>	78,7 (34,4)	90,1 (28,3)	0,019

**TABLA 23. RESUMEN VARIABLES MORBIMORTALIDAD EN DIABETES Y NO DIABETES**

## **ii. Ajuste con variables de confusión:**

A continuación se estudian las posibles variables de confusión (categóricas y cuantitativas) con aquellas variables de morbimortalidad, cuya asociación con la presencia de diabetes ha sido significativa, según el análisis simple del punto anterior. En las siguientes tablas vemos qué variables de confusión influyen en cada una de las variables de morbimortalidad y, de esta manera sabremos cuáles de estas variables categóricas son posibles variables de confusión.

El estudio se hace mediante la prueba de Chi cuadrado para variables categóricas y mediante ANOVA de un factor para variables cuantitativas.

En el apartado de a.ii. (tratamiento intensivo vs convencional) , ya se estudiaron la relación de las variables de confusión con la infección, rechazo agudo del injerto, grado de rechazo, rechazo corticorresistente, disfunción del injerto, índice de Quick, índice de Cockcroft-Gault, índice MDRD-6, por lo que no se repetirán las tablas en este apartado.

En este apartado veremos la relación de las variables de confusión con el resto de variables de morbimortalidad que también se ven modificadas por la presencia de diabetes: empeoramiento que requiere reingreso en reanimación, sepsis, necesidad de ventilación más de 24 horas, ictus, evento cardiovascular y tiempo de ventilación mecánica.

Variable	Categoría	Empeoramiento que requiera ingreso en REA		
		No	Sí	Chi-cuadrado
<b>Sexo</b>	Varón	132	11	0,606
	Mujer	36	2	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	9	3	0,068
	41 - 50	48	2	
	51 - 60	65	4	
	> 60	45	3	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	3	1	0,677
	Normopeso	66	5	
	Sobrepeso grado 1	25	3	
	Sobrepeso grado 2	36	1	
	Obesidad grado 1	17	1	
	Obesidad grado 2	2	0	
	Obesidad grado 3	1	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	33	1	0,090
	Moderado	67	8	
	Grave	51	1	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	109	7	0,407
	Triple terapia	58	6	
<b>HCC</b>	No	104	10	0,280
	Sí	64	3	
<b>Complicación CV previa</b>	No	158	12	0,800
	Sí	10	1	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	155	12	0,961
	Tumor primario	2	0	
	Tumor metastatizado	1	0	
	Fallo hepático fulminante	10	1	
<b>Micofenolato</b>	No	84	7	0,789
	Sí	84	6	
<b>Azatioprina</b>	No	157	12	0,873
	Sí	11	1	
<b>Corticoides</b>	No	32	0	0,083
	Sí	136	13	
<b>Tacrólimus</b>	No	95	9	0,286
	Sí	72	4	
<b>Ciclosporina</b>	No	79	5	0,382
	Sí	89	8	

**TABLA 24.** Asociación de posibles variables de confusión con empeoramiento que requiera reingreso en reanimación

Variable	Categoría	Sepsis		
		No	Sí	Chi-cuadrado
<b>Sexo</b>	Varón	139	5	0,090
	Mujer	36	4	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	11	1	0,365
	41 - 50	48	3	
	51 - 60	68	1	
	> 60	46	4	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	4	0	0,830
	Normopeso	68	3	
	Sobrepeso grado 1	26	2	
	Sobrepeso grado 2	37	0	
	Obesidad grado 1	17	1	
	Obesidad grado 2	2	0	
	Obesidad grado 3	1	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	33	2	0,452
	Moderado	73	2	
	Grave	50	4	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	113	5	0,709
	Triple terapia	62	2	
<b>HCC</b>	No	109	7	0,348
	Sí	66	2	
<b>Complicación CV previa</b>	No	164	9	0,438
	Sí	11	0	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	162	8	0,900
	Tumor primario	2	0	
	Tumor metastatizado	1	0	
	Fallo hepático fulminante	10	1	
<b>Micofenolato</b>	No	88	3	0,479
	Sí	87	5	
<b>Azatioprina</b>	No	163	8	0,444
	Sí	12	0	
<b>Corticoides</b>	No	30	3	0,143
	Sí	145	5	
<b>Tacrólimus</b>	No	101	4	0,652
	Sí	73	4	
<b>Ciclosporina</b>	No	81	5	0,369
	Sí	94	3	

**TABLA 25.** Asociación posibles variables de confusión con sepsis

Variable	Categoría	Necesidad de Ventilación Mecánica más 24 horas		
		No	Sí	Chi-cuadrado
<b>Sexo</b>	Varón	125	20	0,557
	Mujer	33	7	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	12	0	0,358
	41 - 50	44	7	
	51 - 60	60	10	
	> 60	40	10	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	4	0	0,959
	Normopeso	62	10	
	Sobrepeso grado 1	24	4	
	Sobrepeso grado 2	33	4	
	Obesidad grado 1	15	3	
	Obesidad grado 2	2	0	
	Obesidad grado 3	1	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	31	4	0,426
	Moderado	62	14	
	Grave	48	6	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	105	14	0,308
	Triple terapia	53	11	
<b>HCC</b>	No	101	16	0,642
	Sí	57	11	
<b>Complicación CV previa</b>	No	149	25	0,728
	Sí	9	2	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	148	22	0,047
	Tumor primario	2	0	
	Tumor metastatizado	1	0	
	Fallo hepático fulminante	7	5	
<b>Micofenolato</b>	No	80	11	0,538
	Sí	78	14	
<b>Azatioprina</b>	No	149	22	0,237
	Sí	9	3	
<b>Corticoides</b>	No	29	4	0,776
	Sí	129	21	
<b>Tacrólimus</b>	No	88	17	0,183
	Sí	69	8	
<b>Ciclosporina</b>	No	76	10	0,296
	Sí	82	15	

**TABLA 26.** Asociación posibles variables de confusión con causa del trasplante

Variable	Categoría	Ictus		
		No	Sí	Chi-cuadrado
<b>Sexo</b>	Varón	142	3	0,359
	Mujer	40	0	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	12	0	0,961
	41 - 50	50	1	
	51 - 60	69	1	
	> 60	49	1	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	4	0	0,979
	Normopeso	71	1	
	Sobrepeso grado 1	27	1	
	Sobrepeso grado 2	36	1	
	Obesidad grado 1	18	0	
	Obesidad grado 2	2	0	
	Obesidad grado 3	1	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	35	0	0,628
	Moderado	74	2	
	Grave	53	1	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	117	2	0,952
	Triple terapia	63	1	
<b>HCC</b>	No	115	2	0,901
	Sí	67	1	
<b>Complicación CV previa</b>	No	171	3	0,661
	Sí	11	0	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	167	3	0,966
	Tumor primario	2	0	
	Tumor metastatizado	1	0	
	Fallo hepático fulminante	12	0	
<b>Micofenolato</b>	No	90	1	0,567
	Sí	90	2	
<b>Azatioprina</b>	No	168	3	0,644
	Sí	12	0	
<b>Corticoides</b>	No	33	0	0,413
	Sí	147	3	
<b>Tacrólimus</b>	No	104	1	0,389
	Sí	75	2	
<b>Ciclosporina</b>	No	84	2	0,491
	Sí	96	1	

**TABLA 27.** Asociación posibles variables de confusión con ictus

Variable	Categoría	Evento cardiovascular		
		No	Sí	Chi-cuadrado
<b>Sexo</b>	Varón	142	3	0,359
	Mujer	40	0	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	12	0	0,961
	41 - 50	50	1	
	51 - 60	69	1	
	> 60	49	1	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	4	0	0,979
	Normopeso	71	1	
	Sobrepeso grado 1	27	1	
	Sobrepeso grado 2	36	1	
	Obesidad grado 1	18	0	
	Obesidad grado 2	2	0	
	Obesidad grado 3	1	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	35	0	0,628
	Moderado	74	2	
	Grave	53	1	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	117	2	0,952
	Triple terapia	63	1	
<b>HCC</b>	No	115	2	0,901
	Sí	67	1	
<b>Complicación CV previa</b>	No	171	3	0,661
	Sí	11	0	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	167	3	0,966
	Tumor primario	2	0	
	Tumor metastatizado	1	0	
	Fallo hepático fulminante	12	0	
<b>Micofenolato</b>	No	90	1	0,567
	Sí	90	2	
<b>Azatioprina</b>	No	168	3	0,644
	Sí	12	0	
<b>Corticoides</b>	No	33	0	0,413
	Sí	147	3	
<b>Tacrólimus</b>	No	104	1	0,389
	Sí	75	2	
<b>Ciclosporina</b>	No	84	2	0,491
	Sí	96	1	

**TABLA 28.** Asociación posibles variables de confusión y evento cardiovascular

Variable	Categoría	Tiempo de ventilación mecánica	
		Media	Sig. ANOVA
<b>Sexo</b>	Varón	22,79	0,715
	Mujer	18,44	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	6,40	0,442
	41 - 50	14,19	
	51 - 60	22,18	
	> 60	32,70	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	6,25	0,341
	Normopeso	16,19	
	Sobrepeso grado 1	18,40	
	Sobrepeso grado 2	14,57	
	Obesidad grado 1	46,61	
	Obesidad grado 2	5,50	
	Obesidad grado 3	12,00	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	12,76	0,347
	Moderado	20,72	
	Grave	33,33	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	17,69	0,719
	Triple terapia	20,34	
<b>HCC</b>	No	26,42	0,211
	Sí	13,94	
<b>Complicación CV previa</b>	No	22,40	0,680
	Sí	13,80	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	20,34	0,582
	Tumor primario	9,00	
	Tumor metastatizado	10,00	
	Fallo hepático fulminante	46,25	
<b>Micofenolato</b>	No	13,21	0,158
	Sí	23,12	
<b>Azatioprina</b>	No	17,82	0,590
	Sí	25,64	
<b>Corticoides</b>	No	17,03	0,864
	Sí	18,59	
<b>Tacrólimus</b>	No	22,5	0,16
	Sí	12,41	
<b>Ciclosporina</b>	No	19,39	0,778
	Sí	17,4	

**TABLA 29.** Asociación posibles variables de confusión y tiempo de ventilación mecánica

Según los análisis realizados, las variables que quedan asociadas son las siguientes:

- a) Variables de respuesta categórica que están asociadas:
  - a. **INFECCIÓN:** diabetes conocida, sexo y HCC
  - b. **NECESIDAD DE VENTILACIÓN MECÁNICA MÁS DE 24 HORAS:** diabetes conocida y causa del trasplante
  - c. **DISFUNCIÓN DEL INJERTO:** diabetes conocida y causa del trasplante
- b) Variables de respuesta cuantitativa que están asociadas:
  - a. **ÍNDICE DE QUICK:** diabetes conocida vs no conocida, causa del trasplante y uso de micofenolato

Las variables empeoramiento que requiere reingreso en reanimación, sepsis, ictus, evento cardiovascular, rechazo agudo del injerto, grado de rechazo, rechazo corticorresistente, tiempo de ventilación mecánica, índice de Cockcroft-Gault e índice MDRD-6 sólo están asociadas a la variable diabetes conocida vs no conocida y, por lo tanto, no hay que ajustar con las variables de confusión.

A continuación, ajustaremos el modelo con las variables de confusión con asociación significativa con las variables de morbimortalidad.

Para ello, realizaremos los ajustes mediante un modelo de regresión logística binaria para variables dependientes categóricas dicotómicas, modelo de regresión logística multinomial para variables dependientes categóricas de respuesta multinomial, y modelo de regresión lineal para variables dependientes cuantitativas.

### 1) **INFECCIÓN**

Además de su relación con la diabetes conocida vs no diabetes conocida, se encontró relación significativa con el sexo y HCC.

Con el fin de aclarar la relación de esta variable con las demás, se diseñó un modelo de regresión logística binaria.

**Codificación de la variable dependiente**

Valor original	Valor interno
No	0
Sí	1

**Codificaciones de variables categóricas**

		Frecuencia	Codificación de parámetros (1)
HCC	No	116	1,000
	Sí	68	,000
Sexo	Varón	144	1,000
	Mujer	40	,000
Diabetes conocida	No	117	1,000
	Sí	67	,000

**Tabla de clasificación<sup>a,b</sup>**

Observado			Pronosticado		
			Infección		Porcentaje correcto
			No	Sí	
Paso 0	Infección	No	121	0	100,0
		Sí	63	0	,0
Porcentaje global					65,8

a. En el modelo se incluye una constante.

b. El valor de corte es ,500

De 121 casos que originalmente son No, los 121 los ha clasificado en No, mientras que de los 63 que eran Sí, en ninguno de los casos ha acertado.

**Variables en la ecuación**

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0	Constante	-,653	,155	17,647	1	,000	,521

El modelo permite determinar que la constante es significativa.

**Variables que no están en la ecuación**

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 0	Variables	DM(1)	2,669	1	,102
		Sexo(1)	3,992	1	,046
		HCC(1)	4,089	1	,043
		Estadísticos globales	11,835	3	,008

Sin embargo, en la ecuación de las variables no presentes en la ecuación inicial, la Diabetes no es significativa.

**Resumen del modelo**

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	224,435 <sup>a</sup>	,063	,088

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

El ajuste de este modelo alcanza un 0,088.

**Tabla de clasificación<sup>a</sup>**

Observado		Pronosticado			
		Infección		Porcentaje correcto	
		No	Sí		
Paso 1	Infección	No	121	0	100,0
		Sí	56	7	11,1
		Porcentaje global			69,6

a. El valor de corte es ,500

La tabla de clasificación que obtenemos a partir de las variables dependientes, es que de 121 infecciones que estaban clasificadas en No, el modelo clasifica 121 en No, por lo que el ajuste es del 100%

De 63 que eran Sí, el modelo clasifica 56 en No y 7 en Sí. El ajuste es de un 11,1%, mejor que el ajuste inicial. El ajuste total es del 69,6%.

**Variables en la ecuación**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para	
							EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup> DM(1)	-,728	,338	4,629	1	,031	,483	,249	,937
Sexo(1)	-,802	,382	4,400	1	,036	,448	,212	,949
HCC(1)	,704	,349	4,075	1	,044	2,021	1,021	4,003
Constante	-,050	,474	,011	1	,915	,951		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: DM, Sexo, HCC.

En la significación de variables independientes, podemos observar que la constante no es significativa, pero el resto de variables sí.

## 2) NECESIDAD DE VENTILACIÓN MECÁNICA MÁS DE 24 HORAS

Por tratarse de una variable categórica de respuesta múltiple, se realizó una regresión logística multinomial.

Esta variable, además de con la diabetes, tiene relación con la causa del trasplante.

**Resumen del procesamiento de los casos**

		N	Porcentaje marginal
Necesidad de Ventilación	,00	158	85,4%
Mecánica más 12 horas	1,00	27	14,6%
Diabetes conocida	No	117	63,2%
	Sí	68	36,8%
Causa del Trasplante	Cirrosis	170	91,9%
	Tumor primario	2	1,1%
	Tumor metastatizado	1	,5%
	Fallo hepático fulminante	12	6,5%
Válidos		185	100,0%
Perdidos		1	
Total		186	
Subpoblación		6 <sup>a</sup>	

a. La variable dependiente sólo tiene un valor observado en 2 (33,3%) subpoblaciones.

### Información del ajuste del modelo

Modelo	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Sólo la intersección	25,200			
Final	13,084	12,116	4	,017

### Pseudo R-cuadrado

Cox y Snell	,063
Nagelkerke	,112
McFadden	,079

Por la significación del ajuste del modelo, parece que es significativo, pero con un R cuadrado pequeño.

### Contrastes de la razón de verosimilitud

Efecto	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud del modelo reducido	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Intersección	13,084 <sup>a</sup>	,000	0	.
DM	18,715	5,631	1	,018
CausaTHO	20,563	7,479	3	,058

El estadístico de chi-cuadrado es la diferencia en las -2 log verosimilitudes entre el modelo final y el modelo reducido. El modelo reducido se forma omitiendo un efecto del modelo final. La hipótesis nula es que todos los parámetros de ese efecto son 0.

a. Este modelo reducido es equivalente al modelo final ya que la omisión del efecto no incrementa los grados de libertad.

Según el contraste de verosimilitudes, la variable diabetes es significativa y la variable causa del trasplante tiende a la significación.

### 3) DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO

Por tratarse de una variable categórica de respuesta múltiple se realizó una regresión logística multinomial.

Esta variable, además de con la diabetes, tiene relación con la causa del trasplante hepático.

**Resumen del procesamiento de los casos**

		N	Porcentaje marginal
Disfunción Injerto	No	102	55.1%
	Leve	27	14.6%
	Moderada	45	24.3%
	Grave	11	5.9%
Causa del Trasplante	Cirrosis	170	91.9%
	Tumor primario	2	1.1%
	Tumor metastatizado	1	.5%
	Fallo hepático fulminante	12	6.5%
Diabetes conocida	No	117	63.2%
	Sí	68	36.8%
Válidos		185	100.0%
Perdidos		1	
Total		186	
Subpoblación		6 <sup>a</sup>	

a. La variable dependiente sólo tiene un valor observado en 1 (16.7%) subpoblaciones.

**Información del ajuste del modelo**

Modelo	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Sólo la intersección	54.306			
Final	32.747	21.560	12	.043

**Pseudo R-cuadrado**

Cox y Snell	.110
Nagelkerke	.123
McFadden	.052

El ajuste del modelo parece significativo, pero con una R cuadrado muy pequeña.

**Contrastes de la razón de verosimilitud**

Efecto	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud del modelo reducido	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Intersección	32.747 <sup>a</sup>	.000	0	.
CausaTHO	45.863	13.117	9	.157
DM	39.569 <sup>b</sup>	6.823	3	.078

El estadístico de chi-cuadrado es la diferencia en las -2 log verosimilitudes entre el modelo final y el modelo reducido. El modelo reducido se forma omitiendo un efecto del modelo final. La hipótesis nula es que todos los parámetros de ese efecto son 0.

- a. Este modelo reducido es equivalente al modelo final ya que la omisión del efecto no incrementa los grados de libertad.
- b. Se han encontrado singularidades inesperadas en la matriz Hessiana. Esto indica que se deberán excluir algunas variables predictoras o que se deberán fusionar algunas categorías.

Según el contraste de razón de verosimilitudes, ninguna de las variables es significativa en el modelo conjunto.

**4) ÍNDICE DE QUICK**

Al tratarse de una variable cuantitativa, se llevó a cabo una regresión lineal.

Además de su relación con la diabetes, tiene relación con la causa del trasplante y el uso de micofenolato.

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.350 <sup>a</sup>	.123	.107	12.22332

a. Variables predictoras: (Constante), Diabetes conocida, Causa del Trasplante, Micofenolato

El R cuadrado de esta regresión es 0,123.

**ANOVA<sup>b</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	3528.080	3	1176.027	7.871	.000 <sup>a</sup>
	Residual	25250.227	169	149.410		
	Total	28778.307	172			

a. Variables predictoras: (Constante), Diabetes conocida, Causa del Trasplante, Micofenolato

b. Variable dependiente: IQ

Se puede observar que el modelo completo es significativo.

**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	78.295	1.439		54.400	.000
	Causa del Trasplante	-1.846	1.380	-.098	-1.337	.183
	Micofenolato	5.917	1.980	.229	2.988	.003
	Diabetes conocida	-8.072	2.019	-.302	-3.997	.000

a. Variable dependiente: IQ

Las variables significativas en el modelo completo son diabetes conocida antes del trasplante y micofenolato.

**c. Tratamiento intensivo (2010) vs tratamiento convencional (2005) en pacientes con diabetes conocida pretrasplante**  
**i. Análisis simple:**

En el punto 1.c. del apartado *Resultados*, hemos estudiado las características del subgrupo de pacientes diabéticos sometidos a control estricto de glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina (Diabetes A) y sometidos a control no estricto de glucemia mediante tratamiento convencional con insulina (Diabetes B). En este punto vamos a estudiar las variables de morbimortalidad, como variables salida dependientes, y la variable tratamiento, como variable independiente principal. Vamos a estudiar si las variables salida se modifican por la variable independiente. Es decir, vamos a comparar si el tratamiento intensivo con insulina realizado en 2010/2011 en los pacientes diabéticos produjo una mejoría en las variables morbimortalidad, con respecto al tratamiento convencional realizado en 2005 en los pacientes diabéticos.

La finalidad del contraste de hipótesis es cotejar:

- Hipótesis nula (H0): El control estricto de glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina no mejora la morbimortalidad intrahospitalaria de los pacientes diabéticos en el trasplante hepático.

- Hipótesis alternativa (H1): El control estricto de la glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina mejora la morbimortalidad intrahospitalaria de los pacientes diabéticos en el trasplante hepático.

Para ello, utilizaremos un Análisis de Varianza de un Factor para variables de respuesta cuantitativa, y utilizaremos un Análisis de Contingencia con una prueba de Chi cuadrado para variables de respuesta cualitativa.

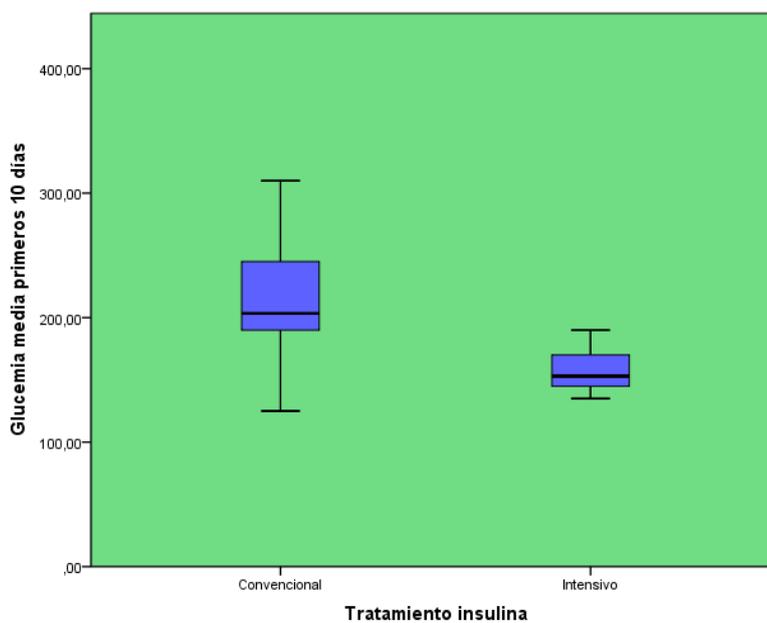
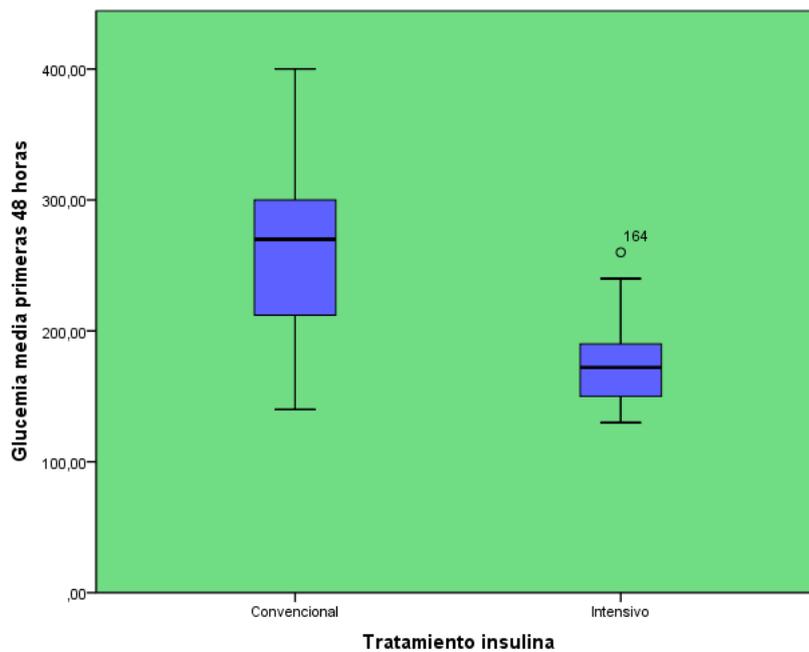
**1.-CONTROL GLUCÉMICO**

En el grupo de tratamiento intensivo, la glucemia media que mantuvieron los pacientes diabéticos en las primeras 48 horas fue de 177,3 (32,6) mg/dl, y la glucemia media que mantuvieron durante los 10 primeros días fue de 156,1 (14,9) mg/dl.

En el grupo de tratamiento convencional, la glucemia media que mantuvieron los pacientes diabéticos en las primeras 48 horas fue de 262,2

(55,2) mg/dl, y la glucemia media que mantuvieron durante los 10 primeros días fue de 217,5 (42,9) mg/dl.

La glucemia media que mantuvieron los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo fue menor que en el grupo de tratamiento convencional, durante las primeras 48 horas y durante los 10 primeros días ( $p < 0,01$ ).



En el grupo de tratamiento intensivo el número medio de hipoglucemias leves durante el ingreso fue de 1,21 (0,98) y el número de hipoglucemias graves fue de 0,24 (0,51).

En el grupo de tratamiento convencional el número medio de hipoglucemias leves fue de 0,19 (0,58) y el número de hipoglucemias graves fue de 0,03 (0,17).

El número medio de hipoglucemias leves ( $p < 0,001$ ) y el número medio de hipoglucemias graves ( $p = 0,038$ ) fueron mayores en el grupo de tratamiento intensivo.

## 2.- MORTALIDAD DURANTE EL INGRESO

En el grupo de control estricto de la glucemia mediante tratamiento intensivo no falleció ningún paciente diabético durante la estancia en el hospital. En el grupo de control convencional de la glucemia 3 (7,9%) pacientes diabéticos fallecieron durante la estancia hospitalaria.

**Tabla de contingencia Exitus durante el ingreso \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Exitus durante el ingreso	No	35	30	65
	Sí	3	0	3
Total		38	30	68

### **Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,478(b)	1	,115		
Corrección por continuidad(a)	,959	1	,327		
Razón de verosimilitudes	3,601	1	,058		
Estadístico exacto de Fisher				,249	,168
Asociación lineal por lineal	2,441	1	,118		
N de casos válidos	68				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

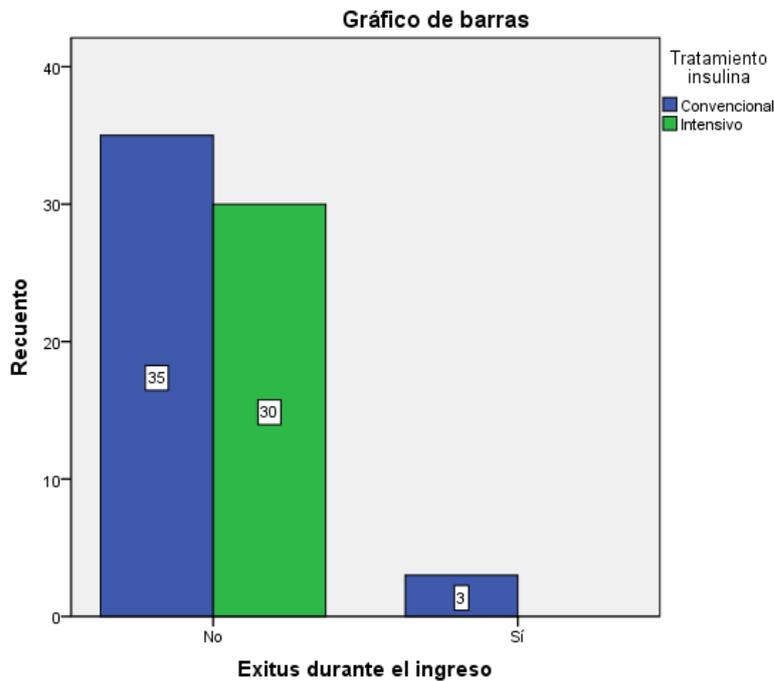
b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,32.

La prueba de Chi cuadrado permite concluir que no hay diferencias en la mortalidad intrahospitalaria con el tratamiento convencional e intensivo.

Hipótesis nula: No hay asociación entre el tratamiento y la mortalidad.

Hipótesis alternativa: Hay asociación entre el tratamiento y la mortalidad.

Como el p-valor o el valor de significación estadística es mayor de 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula, por lo que concluimos que el tratamiento no provoca diferencias en la mortalidad intrahospitalaria.



### 3.-DÍAS DE ESTANCIA EN EL HOSPITAL

En el grupo de tratamiento intensivo, los pacientes diabéticos permanecieron un mínimo de 9 días y un máximo de 70 días en el hospital, con una media de estancia de 22,8 (15,5) días. En el grupo de tratamiento convencional, los pacientes diabéticos permanecieron un mínimo de 12 días y un máximo de 120 días en el hospital, con una media de estancia de 24,0 (18,6) días.

### ANOVA

Días de estancia en hospital

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	23,782	1	23,782	,080	,778
Intra-grupos	19038,339	64	297,474		
Total	19062,121	65			

Según el análisis de ANOVA, no hay diferencias significativas en la estancia media hospitalaria de ambos grupos.

#### 4.- EMPEORAMIENTO QUE REQUIERA REINGRESO EN REANIMACIÓN

En el grupo de tratamiento intensivo, 3 (10%) pacientes diabéticos requirieron reingresar en reanimación, una vez ya habían subido a sala. En el grupo de tratamiento convencional, 5 (13,9%) pacientes diabéticos requirieron reingresar en reanimación, una vez ya habían subido a sala.

**Tabla de contingencia Empeoramiento que requiera ingreso en REA \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Empeoramiento que requiera ingreso en REA	No	31	27	58
	Sí	5	3	8
Total		36	30	66

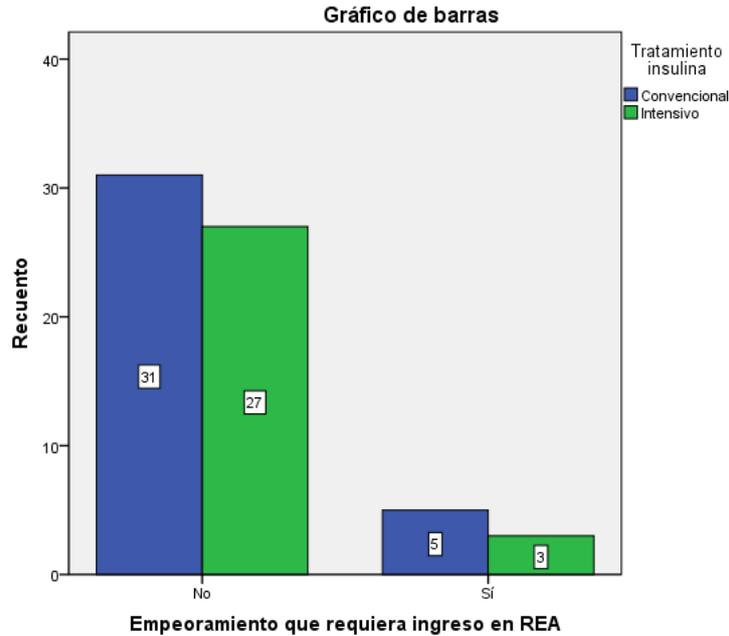
#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,232(b)	1	,630		
Corrección por continuidad(a)	,011	1	,918		
Razón de verosimilitudes	,235	1	,628		
Estadístico exacto de Fisher				,719	,463
Asociación lineal por lineal	,229	1	,632		
N de casos válidos	66				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,64.

La prueba permite concluir que no hay asociación entre el tratamiento y entre el empeoramiento que requiera reingreso en reanimación.



## 5.-INFECCIONES

En el grupo de tratamiento intensivo, 10 (33,3%) pacientes diabéticos presentaron infección durante la estancia hospitalaria. En el grupo de tratamiento convencional, 18 (47,4%) pacientes presentaron infección durante la estancia hospitalaria.

**Tabla de contingencia Infección \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Infección	No	19	20	39
	Sí	18	10	28
Total		37	30	67

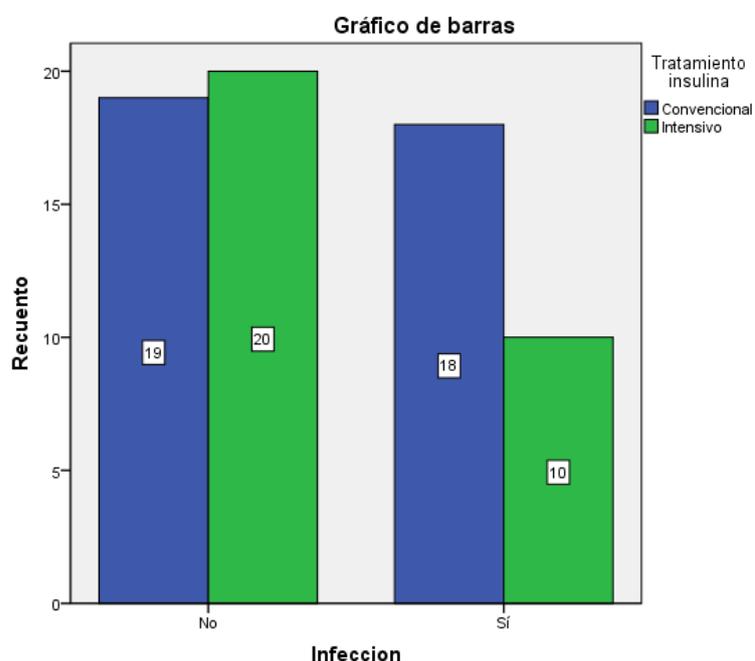
### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,597(b)	1	,206		
Corrección por continuidad(a)	1,030	1	,310		
Razón de verosimilitudes	1,611	1	,204		
Estadístico exacto de Fisher				,225	,155
Asociación lineal por lineal	1,574	1	,210		
N de casos válidos	67				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12,54.

No existe una asociación significativa entre el tratamiento y la infección, según la prueba de Chi cuadrado.



## 6.- INFECCIÓN HERIDA QUIRÚRGICA

En el grupo de tratamiento intensivo, 2 (6,7%) pacientes diabéticos presentaron infección de la herida quirúrgica. En el grupo de tratamiento convencional, 9 (24,3%) pacientes presentaron infección de la herida quirúrgica.

**Tabla de contingencia Infección Herida Quirúrgica \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Infección Herida Quirúrgica	No	28	28	56
	Sí	9	2	11
Total		37	30	67

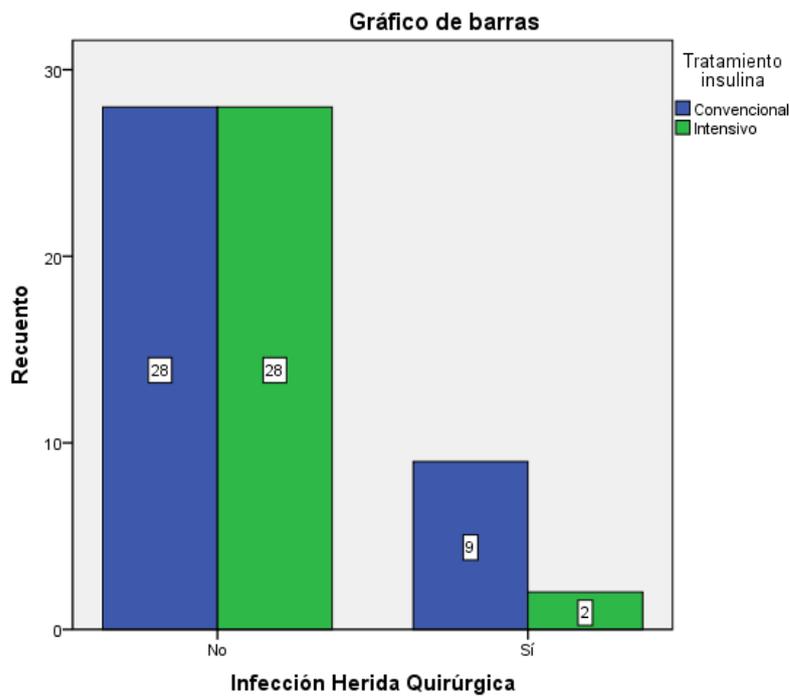
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,764(b)	1	,052		
Corrección por continuidad(a)	2,587	1	,108		
Razón de verosimilitudes	4,085	1	,043		
Estadístico exacto de Fisher				,095	,051
Asociación lineal por lineal	3,708	1	,054		
N de casos válidos	67				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,93.

La prueba Chi cuadrado está en el límite de la zona de rechazo. Se observa una tendencia estadística a una asociación entre el tratamiento intensivo y una menor tasa de infecciones de la herida quirúrgica, pero esta asociación no llega a la significación estadística.



## 7.- SEPSIS GRAVE

En el grupo de tratamiento intensivo, 3 (10%) pacientes diabéticos presentaron sepsis grave durante la estancia hospitalaria. En el grupo de tratamiento convencional, 3 (8,1%) pacientes diabéticos presentaron sepsis grave durante la estancia hospitalaria.

**Tabla de contingencia Sepsis \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Sepsis	No	34	27	61
	Sí	3	3	6
Total		37	30	67

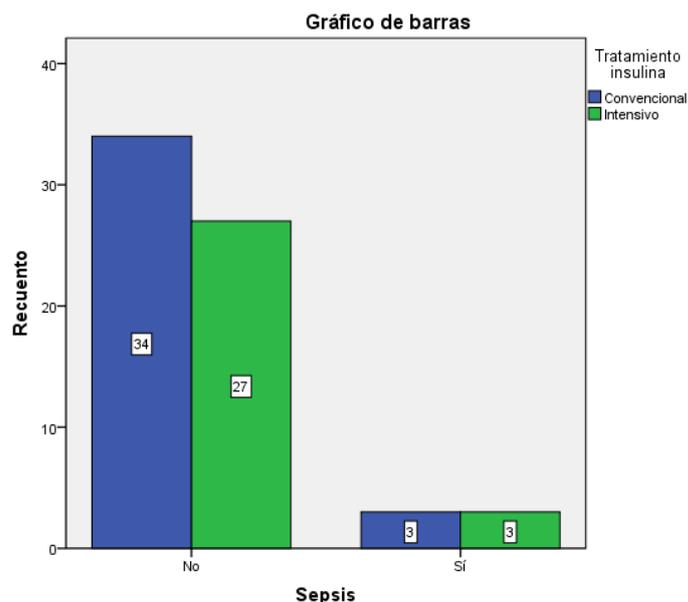
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,073(b)	1	,787		
Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,072	1	,788		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,558
Asociación lineal por lineal	,072	1	,789		
N de casos válidos	67				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,69.

No existen diferencias en los tratamientos convencional e intensivo. De acuerdo con la prueba de Chi cuadrado, no se puede rechazar la hipótesis nula de independencia y se dice que la sepsis es igual para los dos tratamientos.



## 8.- NECESIDAD DE CAMBIO DE PAUTA ANTIBIÓTICA

En el grupo de tratamiento intensivo, en 10 (33,3%) pacientes diabéticos hubo que añadir algún antibiótico a la pauta profiláctica inicial, debido a infección o infección de la herida quirúrgica. En el grupo de tratamiento convencional, en 19 (51,4%) pacientes diabéticos hubo que añadir algún antibiótico a la pauta profiláctica inicial.

**Tabla de contingencia Necesidad de cambio de pauta antibiótica \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Necesidad de cambio de pauta antibiótica	No	18	20	38
	Sí	19	10	29
Total		37	30	67

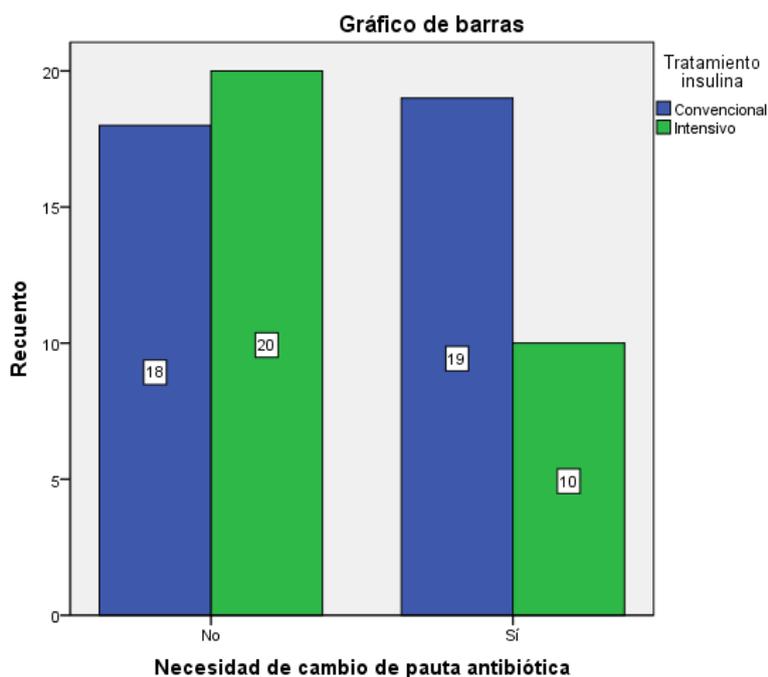
### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,191(b)	1	,139		
Corrección por continuidad(a)	1,518	1	,218		
Razón de verosimilitudes	2,212	1	,137		
Estadístico exacto de Fisher				,215	,109
Asociación lineal por lineal	2,158	1	,142		
N de casos válidos	67				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12,99.

No existen diferencias en los tratamientos convencional e intensivo. De acuerdo con la prueba de Chi cuadrado, no se puede rechazar la hipótesis nula de independencia.



## 9.- NECESIDAD DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA

En el grupo de tratamiento intensivo, 1 (3,3%) paciente diabético requirió diálisis durante la estancia hospitalaria. En el grupo de tratamiento convencional, 2 (5,3%) pacientes diabéticos requirieron diálisis durante la estancia en el hospital.

**Tabla de contingencia Necesidad de Terapia Renal Sustitutiva \* Tratamiento insulina**

Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Necesidad de Terapia Renal Sustitutiva	,00	36	29	65
	1,00	2	1	3
Total		38	30	68

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,148(b)	1	,700		
Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,152	1	,697		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,589
Asociación lineal por lineal	,146	1	,703		
N de casos válidos	68				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,32.

No existe diferencia significativa en ambos tratamientos, en cuanto a la necesidad de terapia renal sustitutiva.

### 10.- NECESIDAD DE VENTILACIÓN MECÁNICA

En el grupo de tratamiento intensivo, 4 (13,3%) pacientes diabéticos requirieron ventilación mecánica durante más de 24 horas. En el grupo de tratamiento convencional, 16 (28,9%) pacientes diabéticos requirieron ventilación mecánica durante más de 24 horas.

**Tabla de contingencia Necesidad de Ventilación Mecánica más 24 horas \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Necesidad de Ventilación Mecánica más 24 horas	,00 1,00	27 11	26 4	53 15
Total		38	30	68

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,377(b)	1	,123		
Corrección por continuidad(a)	1,556	1	,212		
Razón de verosimilitudes	2,472	1	,116		
Estadístico exacto de Fisher				,150	,105
Asociación lineal por lineal	2,342	1	,126		
N de casos válidos	68				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,62.

De acuerdo a la prueba del Chi cuadrado, no hay asociación significativa entre el tratamiento y la necesidad de ventilación mecánica durante más de 24 horas.

### 11.- TIEMPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA

En el grupo de tratamiento intensivo, el tiempo medio de ventilación mecánica de los pacientes diabéticos fue de 39,5 (98,4) horas. En el grupo de tratamiento convencional, el tiempo medio de ventilación mecánica de los pacientes diabéticos fue de 37,3 (98) horas.

#### ANOVA

Tiempo ventilación mecánica (horas)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	79,923	1	79,923	,008	,928
Intra-grupos	627068,764	65	9647,212		
Total	627148,687	66			

La diferencia de medias entre ambos grupos no es significativa.

### 12.-INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Ningún paciente diabético presentó infarto agudo de miocardio durante la estancia en el hospital, en ninguno de los dos grupos.

### 13.- ICTUS

En el grupo de tratamiento intensivo, ningún paciente diabético presentó episodios de ictus isquémico o hemorrágico. En el grupo de tratamiento convencional, 3 (7,9%) pacientes diabéticos presentaron un episodio de ictus, en los tres casos fue ictus hemorrágico.

**Tabla de contingencia Ictus \* Tratamiento insulina**

Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Ictus	No	35	30	65
	Sí	3	0	3
Total		38	30	68

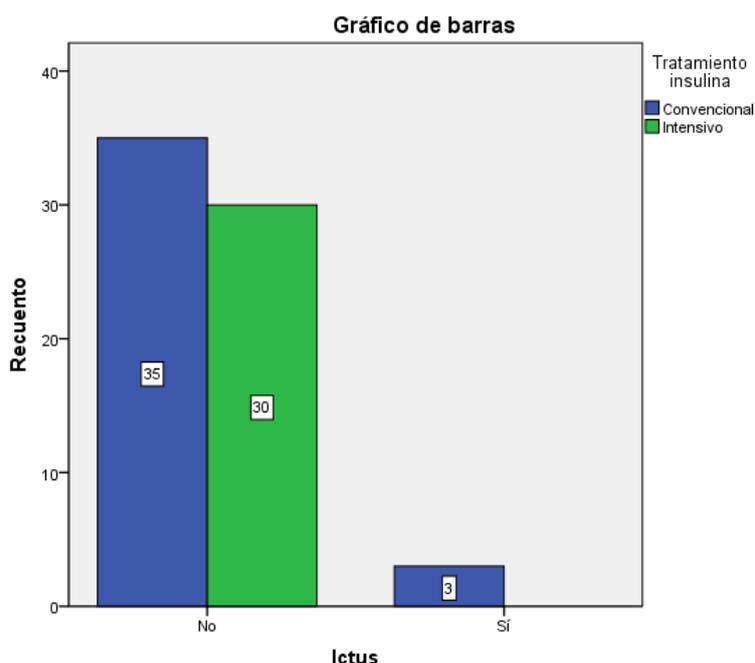
### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,478(b)	1	,115		
Corrección por continuidad(a)	,959	1	,327		
Razón de verosimilitudes	3,601	1	,058		
Estadístico exacto de Fisher				,249	,168
Asociación lineal por lineal	2,441	1	,118		
N de casos válidos	68				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,32.

No hay diferencias significativas entre los dos tipos de tratamiento respecto al riesgo de ictus. La prueba de Chi cuadrado es mayor que 0,05, por lo cual no se puede rechazar la hipótesis nula de independencia.



### 14.- EVENTOS CARDIOVASCULARES

Ningún paciente diabético presentó eventos cardiovasculares (IMA + Ictus) en el grupo de tratamiento intensivo. En el grupo de tratamiento convencional, 3 (7,9%) pacientes diabéticos presentaron eventos cardiovasculares, en los tres casos se trató de ictus hemorrágicos.

**Tabla de contingencia Evento cardiovascular \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Evento cardiovascular	No	35	30	65
	Sí	3	0	3
Total		38	30	68

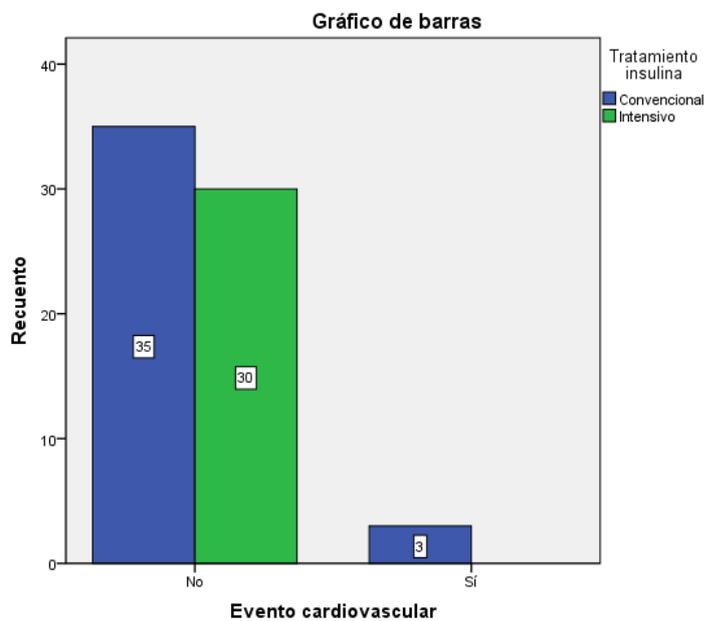
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,478(b)	1	,115		
Corrección por continuidad(a)	,959	1	,327		
Razón de verosimilitudes	3,601	1	,058		
Estadístico exacto de Fisher				,249	,168
Asociación lineal por lineal	2,441	1	,118		
N de casos válidos	68				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,32.

No hay diferencias entre ambos grupos según la prueba Chi cuadrado.



## 15.- RECHAZO AGUDO DEL INJERTO

En el grupo de tratamiento intensivo, se produjo 2 (6,7%) episodios de rechazo agudo del injerto, que fueron graves.

En el grupo de tratamiento convencional, se produjo 10 (26,3%) episodios de rechazo agudo del injerto, de los cuales 4 (10,5%) fueron leves, 5 (13,2%) fueron moderados y 1 (2,6%) fueron graves.

**Tabla de contingencia Rechazo Agudo del injerto \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Rechazo Agudo del injerto	No	28	28	56
	Sí	10	2	12
Total		38	30	68

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,454(b)	1	,035		
Corrección por continuidad(a)	3,204	1	,073		
Razón de verosimilitudes	4,879	1	,027		
Estadístico exacto de Fisher				,053	,034
Asociación lineal por lineal	4,388	1	,036		
N de casos válidos	68				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,29.

De acuerdo a la prueba de Chi cuadrado, existe una asociación significativa entre el tratamiento y la presencia de rechazo agudo del injerto. Es decir, los pacientes diabéticos sometidos a control estricto de glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina, presentan menos rechazos agudos durante la hospitalización tras el trasplante hepático.

**Tabla de contingencia Grado Rechazo \* Tratamiento insulina**

Recuento

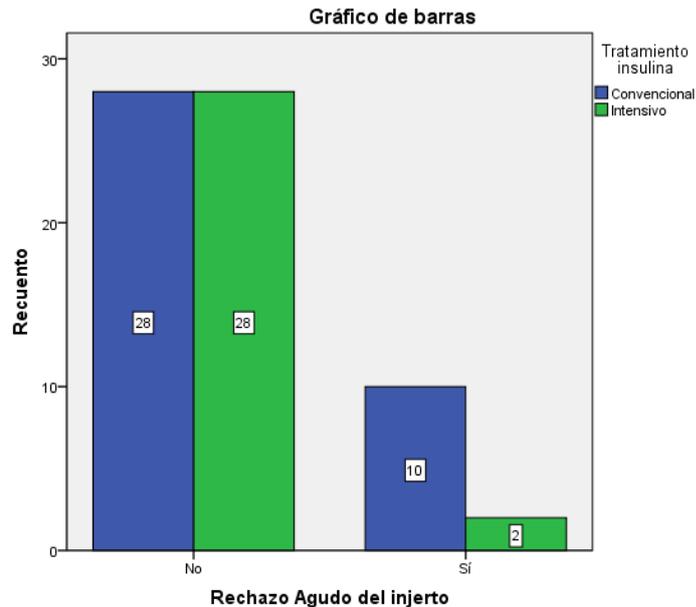
		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Grado Rechazo	No	28	28	56
	Leve	4	0	4
	Moderado	5	0	5
	Grave	1	2	3
Total		38	30	68

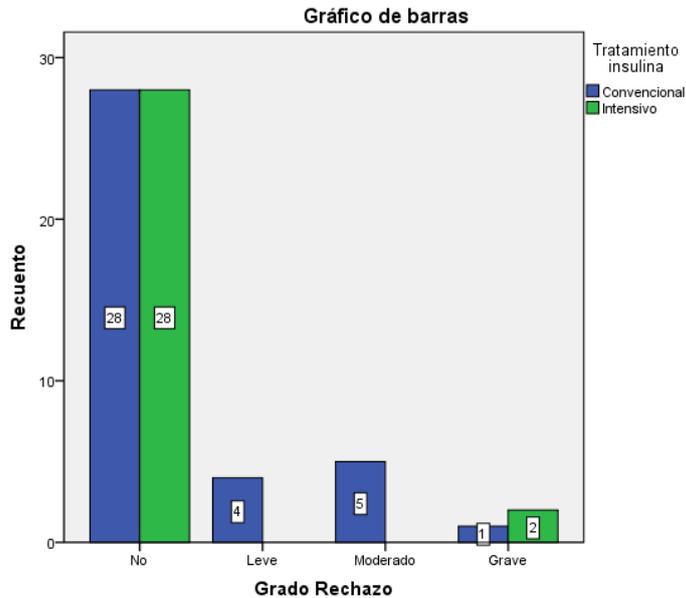
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,510 <sup>a</sup>	3	,037
Razón de verosimilitudes	11,873	3	,008
Asociación lineal por lineal	1,590	1	,207
N de casos válidos	68		

a. 6 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,32.

De acuerdo a la prueba de Chi cuadrado, existe una asociación significativa entre el tratamiento y el grado de rechazo agudo del injerto.





### 16.- RECHAZO CORTICORRESISTENTE

En el grupo de tratamiento intensivo, ningún paciente diabético presentó rechazo corticorresistente. En el grupo de tratamiento convencional, 4 (10,5%) pacientes diabéticos presentaron rechazo corticorresistente.

**Tabla de contingencia Rechazo corticorresistente \* Tratamiento insulina**

Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Rechazo corticorresistente	No	34	30	64
	Sí	4	0	4
Total		38	30	68

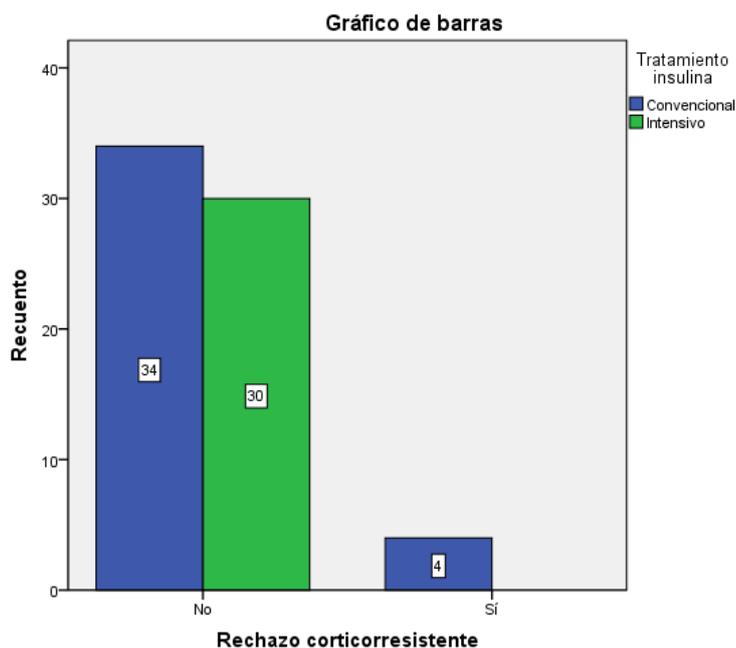
#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,355(b)	1	,067		
Corrección por continuidad(a)	1,723	1	,189		
Razón de verosimilitudes	4,852	1	,028		
Estadístico exacto de Fisher				,124	,091
Asociación lineal por lineal	3,306	1	,069		
N de casos válidos	68				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,76.

Según la prueba de Chi cuadrado, no existe una diferencia significativa entre los dos grupos respecto al rechazo corticorresistente.



### 17.- DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO HEPÁTICO

En el grupo de tratamiento intensivo, 4 (13,3%) pacientes diabéticos presentaron disfunción leve del injerto durante los tres primeros días tras la intervención, 3 (10%) pacientes diabéticos presentaron disfunción moderada del injerto y 2 (46,7%) pacientes presentaron disfunción grave del injerto durante la estancia en el hospital. 21 (70%) pacientes diabéticos no presentaron disfunción del injerto.

En el grupo de tratamiento convencional, 7 (18,4%) pacientes diabéticos presentaron disfunción leve del injerto, 18 (47,4%) presentaron disfunción moderada del injerto y 5 (13,2%) presentaron disfunción grave del injerto. 8 (21,1%) pacientes diabéticos no presentaron disfunción del injerto.

**Tabla de contingencia Disfunción Injerto \* Tratamiento insulina**

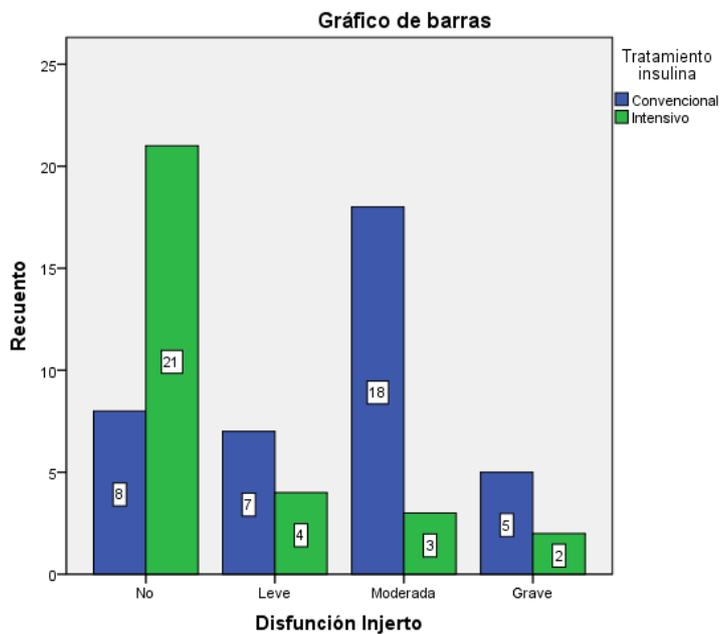
Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Disfunción Injerto	No	8	21	29
	Leve	7	4	11
	Moderada	18	3	21
	Grave	5	2	7
Total		38	30	68

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	17,953 <sup>a</sup>	3	,000
Razón de verosimilitudes	19,141	3	,000
Asociación lineal por lineal	14,296	1	,000
N de casos válidos	68		

a. 3 casillas (37,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,09.

Según la prueba de Chi cuadrado, existe una asociación entre el tratamiento y la disfunción del injerto hepático. El tratamiento intensivo se asocia a menor disfunción del injerto, y esta asociación es estadísticamente significativa.



## 18.- ÍNDICE DE QUICK

En el grupo de tratamiento intensivo, el índice de Quick medio al décimo día de hospitalización fue de 76,5 (11,5)%. En el grupo de tratamiento convencional, el índice de Quick medio fue de 69,9 (15,9)%.

### Descriptivos

IQ

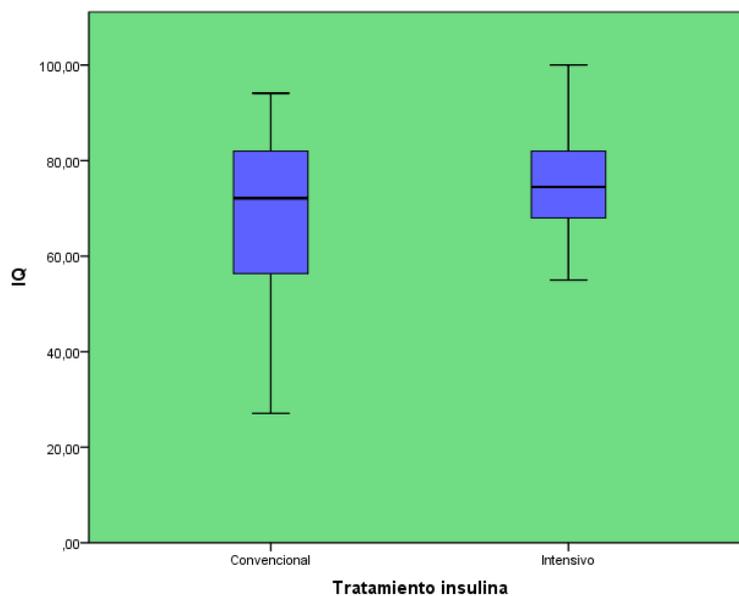
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Convencional	36	69,8667	15,94965	2,65828	64,4701	75,2633	27,10	94,10
Intensivo	30	76,5000	11,47336	2,09474	72,2158	80,7842	55,00	100,00
Total	66	72,8818	14,38012	1,77007	69,3467	76,4169	27,10	100,00

### ANOVA

IQ

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	720,018	1	720,018	3,622	,062
Intra-grupos	12721,200	64	198,769		
Total	13441,218	65			

No existen diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al índice de Quick.



## 19.- ÍNDICE DE COCKROFT-GAULT

El aclaramiento de creatinina medio el décimo día de estancia en el hospital, calculado según la fórmula de Cockroft-Gault, fue de 96,7 (31,7) en el grupo de tratamiento intensivo, y de 73,6 (33,2) en el grupo de tratamiento convencional.

### Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Convencional	35	73,5831	33,23850	5,61833	62,1653	85,0010	15,71	145,00
Intensivo	30	96,7243	31,68280	5,78446	84,8938	108,5549	41,09	182,18
Total	65	84,2637	34,30651	4,25520	75,7630	92,7644	15,71	182,18

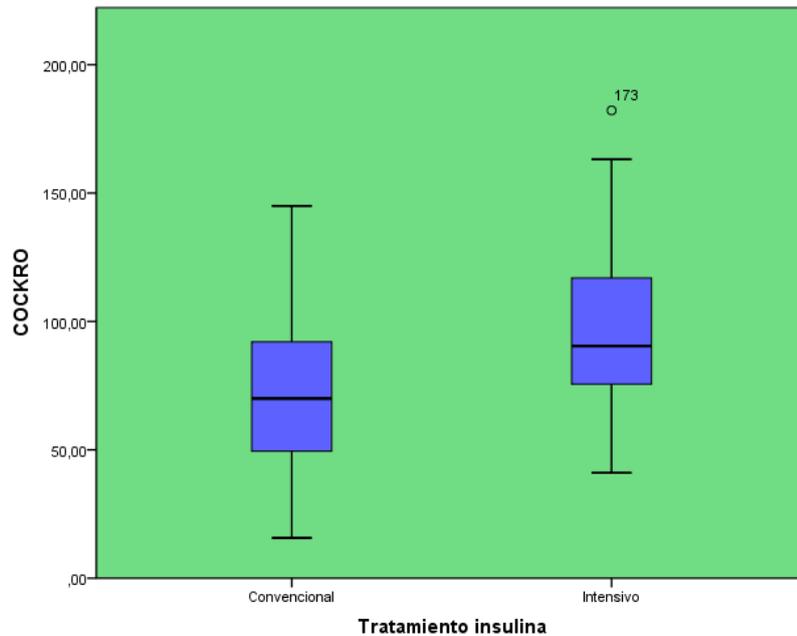
COCKRO

### ANOVA

COCKRO

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	8650,622	1	8650,622	8,174	,006
Intra-grupos	66673,332	63	1058,307		
Total	75323,954	64			

La media de aclaramiento de creatinina en el décimo día de estancia en el hospital, calculada mediante la fórmula de Cockroft-Gault es mayor en el grupo de tratamiento intensivo. La diferencia de medias entre ambos grupos es estadísticamente significativa, según el análisis con ANOVA de un factor.



## 20.- ÍNDICE MDRD-6

El filtrado glomerular calculado el décimo día de estancia en el hospital, calculado según el índice MDRD-6 fue de 92,1 (31,5) en el grupo de tratamiento intensivo, y de 67,3 (32,9) en el grupo de tratamiento convencional.

### Descriptivos

MDRD

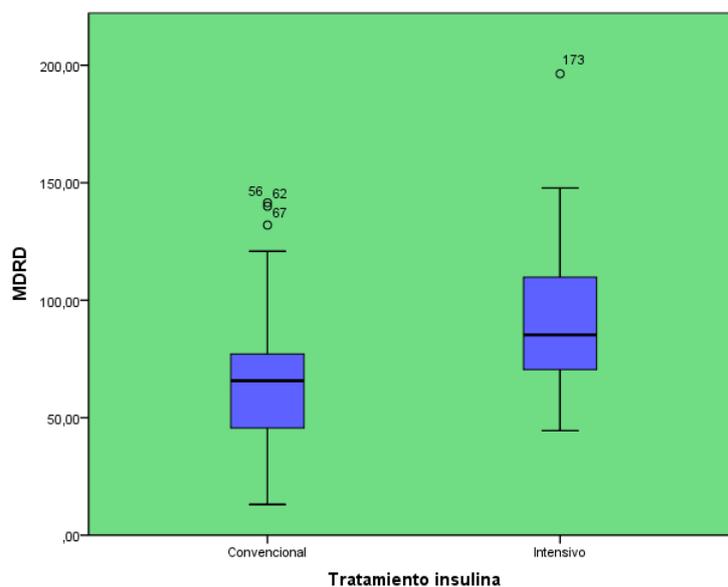
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Convencional	35	67,2583	32,91138	5,56304	55,9528	78,5637	13,12	141,50
Intensivo	30	92,0793	31,50435	5,75188	80,3154	103,8432	44,52	196,38
Total	65	78,7142	34,36084	4,26194	70,2000	87,2284	13,12	196,38

### ANOVA

MDRD

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	9952,133	1	9952,133	9,556	,003
Intra-grupos	65610,594	63	1041,438		
Total	75562,727	64			

La media de filtrado glomerular en el décimo día de estancia en el hospital, calculada mediante el índice MDRD-6, fue mayor en el grupo de tratamiento intensivo. La diferencia de medias entre ambos grupos es estadísticamente significativa, según el análisis con ANOVA de un factor.



VARIABLE	DIABETES A	DIABETES B	p
<b>MORTALIDAD</b>	0	7,9%	0,115
<b>ESTANCIA (días)</b>	22,8 (15,5)	24,0 (18,6)	0,080
<b>REINGRESO REANIMACIÓN</b>	10%	13,9%	0,630
<b>INFECCIÓN</b>	33,3%	47,4%	0,206
<b>INFECCIÓN HERIDA</b>	6,7%	24,3%	0,052
<b>SEPSIS</b>	10%	8,1%	0,787
<b>CAMBIO PAUTA ATB</b>	33,3%	51,4%	0,139
<b>TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA</b>	3,3%	5,3%	0,700
<b>VENTILACIÓN MECÁNICA</b>	13,3%	28,9%	0,123
<b>TIEMPO VENTILACIÓN (h)</b>	39,5 (98,4)	37,3 (98,0)	0,928
<b>IMA</b>	0	0	-
<b>ICTUS</b>	0	7,9%	0,115
<b>ECV</b>	0	7,9%	0,115
<b>RECHAZO AGUDO INJERTO</b>	6,7%	26,3%	0,035
<b>GRADO RECHAZO AGUDO</b>	LEVE 0 MOD 0 GRAVE 6,7%	LEVE 10,5% MOD 13,2% GRAVE 2,6%	0,037
<b>RECHAZO RESISTENTE</b>	0	10,5%	0,067
<b>DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO</b>	NO 70% LEVE 13,3% MOD 10,0% GRAVE 6,7%	NO 21,1% LEVE 18,4% MOD 47,4% GRAVE 13,2%	0,000
<b>INDICE QUICK (%)</b>	76,5 (11,5)	69,9 (15,9)	0,062
<b>COCKROFT</b>	96,7 (31,7)	73,6 (33,2)	0,006
<b>MDRD-6</b>	92,1 (31,5)	67,3 (32,9)	0,003

**TABLA 30. RESUMEN VARIABLES MORBIMORTALIDAD EN DIABETES SOMETIDOS A TRATAMIENTO INTENSIVO (DIABETES A) Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL (DIABETES B)**

## **ii. Ajuste con variables de confusión:**

A continuación se estudian las posibles variables de confusión (categóricas y cuantitativas) con aquellas variables de morbimortalidad, cuya asociación con la el tratamiento (intensivo vs convencional) ha sido significativa en los pacientes diabéticos, según el análisis simple del punto anterior. En las siguientes tablas vemos qué variables de confusión influyen en cada una de las variables de morbimortalidad y, de esta manera sabremos cuáles de estas variables categóricas son posibles variables de confusión.

El estudio se hace mediante la prueba de Chi cuadrado para variables categóricas y mediante ANOVA de un factor para variables cuantitativas.

En este caso, sólo vamos a estudiar a los pacientes con diabetes conocida antes del trasplante, por lo que las tablas de los apartados anteriores no sirven.

Variable	Categoría	Infección		
		No	Sí	Chi-cuadrado
<b>Sexo</b>	Varón	37	21	0,019
	Mujer	2	7	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	2	1	0,636
	41 - 50	12	6	
	51 - 60	14	9	
	> 60	11	12	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	1	0	0,724
	Normopeso	15	10	
	Sobrepeso grado 1	5	4	
	Sobrepeso grado 2	9	6	
	Obesidad grado 1	3	5	
	Obesidad grado 2	1	0	
	Obesidad grado 3	1	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	6	4	0,740
	Moderado	15	11	
	Grave	17	8	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	29	13	0,030
	Triple terapia	10	14	
<b>HCC</b>	No	15	23	0,000
	Sí	24	5	
<b>Complicación CV previa</b>	No	36	24	0,384
	Sí	3	4	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	36	25	0,096
	Tumor primario	2	0	
	Tumor metastatizado	1	0	
	Fallo hepático fulminante	0	3	
<b>Micofenolato</b>	No	13	8	0,751
	Sí	26	19	
<b>Azatioprina</b>	No	39	25	0,084
	Sí	0	2	
<b>Corticoides</b>	No	15	5	0,083
	Sí	24	22	
<b>Tacrólimus</b>	No	22	17	0,594
	Sí	17	10	
<b>Ciclosporina</b>	No	18	11	0,663
	Sí	21	16	

**TABLA 31.** Asociación posibles variables de confusión e infección en pacientes con diabetes conocida antes del trasplante

Variable	Categoría	Rechazo Agudo del injerto		
		No	Sí	Chi-cuadrado
<b>Sexo</b>	Varón	47	12	0,136
	Mujer	9	0	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	3	0	0,658
	41 - 50	14	4	
	51 - 60	21	3	
	> 60	18	5	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	1	0	0,415
	Normopeso	24	2	
	Sobrepeso grado 1	6	3	
	Sobrepeso grado 2	13	2	
	Obesidad grado 1	8	0	
	Obesidad grado 2	1	0	
	Obesidad grado 3	1	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	9	1	0,745
	Moderado	23	4	
	Grave	20	5	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	35	8	0,518
	Triple terapia	21	3	
<b>HCC</b>	No	32	7	0,940
	Sí	24	5	
<b>Complicación CV previa</b>	No	49	12	0,196
	Sí	7	0	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	50	11	0,850
	Tumor primario	2	0	
	Tumor metastatizado	1	0	
	Fallo hepático fulminante	3	1	
<b>Micofenolato</b>	No	16	5	0,180
	Sí	40	5	
<b>Azatioprina</b>	No	54	10	0,544
	Sí	2	0	
<b>Corticoides</b>	No	19	1	0,129
	Sí	37	9	
<b>Tacrólimus</b>	No	33	6	0,949
	Sí	23	4	
<b>Ciclosporina</b>	No	25	4	0,785
	Sí	31	6	

**TABLA 32.** Asociación posibles variables de confusión y rechazo agudo del injerto en pacientes con diabetes conocida antes del trasplante

Variable	Categoría	Grado Rechazo				Chi-cuadrado
		No	Leve	Moderado	Grave	
<b>Sexo</b>	Varón	47	4	5	3	0,527
	Mujer	9	0	0	0	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	3	0	0	0	0,391
	41 - 50	14	2	0	2	
	51 - 60	21	1	1	1	
	> 60	18	1	4	0	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	1	0	0	0	0,291
	Normopeso	24	0	0	2	
	Sobrepeso grado 1	6	0	2	1	
	Sobrepeso grado 2	13	2	0	0	
	Obesidad grado 1	8	0	0	0	
	Obesidad grado 2	1	0	0	0	
	Obesidad grado 3	1	0	0	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	9	0	1	0	0,544
	Moderado	23	0	3	1	
	Grave	20	2	1	2	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	35	4	3	1	0,290
	Triple terapia	21	0	1	2	
<b>HCC</b>	No	32	4	1	2	0,115
	Sí	24	0	4	1	
<b>Complicación CV previa</b>	No	49	4	5	3	0,643
	Sí	7	0	0	0	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	50	4	5	2	0,805
	Tumor primario	2	0	0	0	
	Tumor metastatizado	1	0	0	0	
	Fallo hepático fulminante	3	0	0	1	
<b>Micofenolato</b>	No	16	2	3	0	0,154
	Sí	40	2	1	2	
<b>Azatioprina</b>	No	54	4	4	2	0,947
	Sí	2	0	0	0	
<b>Corticoides</b>	No	19	1	0	0	0,390
	Sí	37	3	4	2	
<b>Tacrólimus</b>	No	33	2	4	0	0,122
	Sí	23	2	0	2	
<b>Ciclosporina</b>	No	25	2	0	2	0,124
	Sí	31	2	4	0	

**TABLA 33.** Asociación posibles variables de confusión y grado de rechazo del injerto en pacientes con diabetes conocida antes del trasplante

Variable	Categoría	Disfunción Inicial del Injerto				Chi-cuadrado
		No	Leve	Moderada	Grave	
<b>Sexo</b>	Varón	25	10	18	6	0,978
	Mujer	4	1	3	1	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	1	2	0	0	0,168
	41 - 50	5	4	7	2	
	51 - 60	13	4	6	1	
	> 60	10	1	8	4	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	1	0	0	0	0,840
	Normopeso	11	7	5	3	
	Sobrepeso grado 1	3	0	4	2	
	Sobrepeso grado 2	6	2	6	1	
	Obesidad grado 1	4	2	2	0	
	Obesidad grado 2	1	0	0	0	
	Obesidad grado 3	1	0	0	0	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	5	1	4	0	0,729
	Moderado	11	6	6	4	
	Grave	12	3	7	3	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	19	8	14	2	0,405
	Triple terapia	10	3	7	4	
<b>HCC</b>	No	15	6	14	4	0,764
	Sí	14	5	7	3	
<b>Complicación CV previa</b>	No	25	11	18	7	0,421
	Sí	4	0	3	0	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	28	10	18	5	0,118
	Tumor primario	0	1	1	0	
	Tumor metastatizado	0	0	0	1	
	Fallo hepático fulminante	1	0	2	1	
<b>Micofenolato</b>	No	4	6	10	1	0,021
	Sí	25	5	11	4	
<b>Azatioprina</b>	No	29	11	19	5	0,220
	Sí	0	0	2	0	
<b>Corticoides</b>	No	14	1	5	0	0,025
	Sí	15	10	16	5	
<b>Tacrólimus</b>	No	16	7	13	3	0,951
	Sí	13	4	8	2	
<b>Ciclosporina</b>	No	14	5	8	2	0,907
	Sí	15	6	13	3	

**TABLA 34.** Asociación posibles variables de confusión y disfunción inicial del injerto en pacientes con diabetes conocida antes del trasplante

Variable	Categoría	COCKRO	
		Media	Sig. ANOVA
<b>Sexo</b>	Varón	83,90	0,833
	Mujer	86,52	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	63,27	0,757
	41 - 50	84,75	
	51 - 60	86,38	
	> 60	84,45	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	68,07	0,056
	Normopeso	82,08	
	Sobrepeso grado 1	63,22	
	Sobrepeso grado 2	81,00	
	Obesidad grado 1	115,01	
	Obesidad grado 2	125,20	
	Obesidad grado 3	98,11	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	81,54	0,805
	Moderado	84,35	
	Grave	89,35	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	85,04	0,813
	Triple terapia	82,93	
<b>HCC</b>	No	83,96	0,937
	Sí	84,64	
<b>Complicación CV previa</b>	No	83,07	0,424
	Sí	94,16	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	84,72	0,255
	Tumor primario	63,40	
	Tumor metastatizado	143,00	
	Fallo hepático fulminante	73,37	
<b>Micofenolato</b>	No	76,07	0,155
	Sí	89,17	
<b>Azatioprina</b>	No	85,49	0,786
	Sí	78,88	
<b>Corticoides</b>	No	94,66	0,133
	Sí	81,02	
<b>Tacrólimus</b>	No	90,8	0,112
	Sí	77,22	
<b>Ciclosporina</b>	No	79,96	0,267
	Sí	89,42	

**TABLA 35.** Asociación posibles variables de confusión e índice de Cockroft en pacientes con diabetes conocida antes del trasplante

Variable	Categoría	MDRD	
		Media	Sig. ANOVA
<b>Sexo</b>	Varón	79,26	0,754
	Mujer	75,35	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	66,46	0,775
	41 - 50	81,95	
	51 - 60	82,04	
	> 60	74,05	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	80,55	0,544
	Normopeso	84,08	
	Sobrepeso grado 1	60,60	
	Sobrepeso grado 2	73,02	
	Obesidad grado 1	91,28	
	Obesidad grado 2	101,51	
	Obesidad grado 3	58,98	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	78,73	0,940
	Moderado	79,12	
	Grave	82,28	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	77,99	0,826
	Triple terapia	79,96	
<b>HCC</b>	No	78,53	0,962
	Sí	78,94	
<b>Complicación CV previa</b>	No	77,23	0,318
	Sí	91,05	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	79,41	0,192
	Tumor primario	67,36	
	Tumor metastatizado	140,00	
	Fallo hepático fulminante	58,92	
<b>Micofenolato</b>	No	68,92	0,097
	Sí	84,24	
<b>Azatioprina</b>	No	80,00	0,685
	Sí	70,08	
<b>Corticoides</b>	No	88,27	0,172
	Sí	75,80	
<b>Tacrólimus</b>	No	85,44	0,099
	Sí	71,29	
<b>Ciclosporina</b>	No	73,35	0,187
	Sí	84,63	

**TABLA 36.** Asociación posibles variables de confusión e índice MDRD-6 en pacientes con diabetes conocida antes del trasplante

Según los análisis realizados, las variables que quedan asociadas son las siguientes en los pacientes con diabetes conocida antes del trasplante, son:

- a) Variables de respuesta categórica que están asociadas:
  - a. **INFECCIÓN:** tratamiento (intensivo vs convencional), sexo, HCC y tratamiento inmunosupresor
  - b. **DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO:** tratamiento (intensivo vs convencional), micofenolato y corticoides
- b) Variables de respuesta cuantitativa que están asociadas:
  - a. **ÍNDICE DE COCKROFT:** tratamiento (intensivo vs convencional) e IMC

Las variables rechazo agudo del injerto, grado de rechazo e índice MDRD-6 sólo están asociadas a la variable tratamiento intensivo vs convencional y, por lo tanto, no hay que ajustar con las variables de confusión.

A continuación, ajustaremos el modelo con las variables de confusión con asociación significativa con las variables de morbimortalidad.

Para ello, realizaremos los ajustes mediante un modelo de regresión logística binaria para variables dependientes categóricas dicotómicas, mediante un modelo de regresión logística multinomial para variables dependientes categóricas de respuesta múltiple, y mediante un modelo de regresión lineal para variables dependientes cuantitativas.

## 1) INFECCIÓN

Además de la relación con el tratamiento (intensivo vs convencional), también se encontró relación significativa con el sexo, presencia de HCC y tratamiento inmunosupresor (doble vs triple terapia).

Con el fin de aclarar la relación de esta variable con las demás, se diseñó un modelo de regresión logística binaria.

**Codificación de la variable dependiente**

Valor original	Valor interno
No	0
Sí	1

**Codificaciones de variables categóricas**

		Frecuencia	Codificación de parámetros (1)
Tratamiento insulina	Convencional	36	1.000
	Intensivo	30	.000
HCC	No	37	1.000
	Sí	29	.000
Tratamiento Inmunosupresor	Doble terapia	42	1.000
	Triple terapia	24	.000
Sexo	Varón	57	1.000
	Mujer	9	.000

**Tabla de clasificación<sup>a,b</sup>**

Observado			Pronosticado		
			Infeccion		Porcentaje correcto
			No	Sí	
Paso 0	Infeccion	No	39	0	100.0
		Sí	27	0	.0
Porcentaje global					59.1

a. En el modelo se incluye una constante.

b. El valor de corte es .500

En la tabla de clasificación original para la variable infección, de 39 casos que originalmente son No, los 39 los ha clasificado en No. De los 27 casos que eran Sí, en ninguno de los casos ha acertado.

**Variables en la ecuación**

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0	Constante	-.368	.250	2.157	1	.142	.692

El modelo permite determinar que la constante no es significativa.

**Variables que no están en la ecuación**

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 0	Variables	Sexo(1)	5.860	1	.015
		HCC(1)	11.987	1	.001
		TtoInmuno(1)	4.737	1	.030
		TratamientoIn(1)	1.306	1	.253
	Estadísticos globales		18.421	4	.001

En la ecuación de las variables no presentes en la ecuación inicial, el tratamiento no es significativo.

**Resumen de los modelos**

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	68.339 <sup>a</sup>	.272	.367

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de .001.

El ajuste del modelo es de 0,367,

**Tabla de clasificación<sup>a</sup>**

Observado			Pronosticado		
			Infeccion		Porcentaje correcto
			No	Sí	
Paso 1	Inf eccion	No	27	12	69.2
		Sí	7	20	74.1
Porcentaje global					71.2

a. El valor de corte es .500

La tabla de clasificación que obtenemos a partir de las variables dependientes es que de 39 infecciones que estaban clasificadas en No, el modelo clasifica 27 en No, y 12 en Sí. Esto supone un ajuste del 69,2%. De 27 que eran Sí, el modelo clasifica 7 en No y 20 en Sí, lo que supone un ajuste del 74,1%. Mejor que el ajuste inicial.

**Variables en la ecuación**

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	Sexo(1)	-1.467	.924	2.525	1	.112	.231
	HCC(1)	1.956	.658	8.838	1	.003	7.069
	TtoInmuno(1)	-1.041	.613	2.884	1	.089	.353
	TratamientoIn(1)	.829	.629	1.738	1	.187	2.291
	Constante	-.152	1.105	.019	1	.891	.859

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Sexo, HCC, TtoInmuno, TratamientoIn.

En la significación de las variables independientes, observamos que la constante, el sexo, el tratamiento inmunosupresor y el tratamiento (intensivo vs convencional) no son significativos. La única variable significativa en el modelo total es la presencia de HCC en la biopsia del hígado del receptor.

## 2) DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO

Además de con la variable tratamiento (intensivo vs convencional), se encontró asociación con el uso de micofenolato y corticoides.

Al ser una variable de respuesta múltiple, se realizó un modelo de regresión logística multinomial.

**Resumen del procesamiento de los casos**

		N	Porcentaje marginal
Disfunción Injerto	No	29	43.9%
	Leve	11	16.7%
	Moderada	21	31.8%
Micofenolato	Grave	5	7.6%
	No	21	31.8%
	Sí	45	68.2%
Corticoides	No	20	30.3%
	Sí	46	69.7%
Tratamiento insulina	Convencional	36	54.5%
	Intensivo	30	45.5%
Válidos		66	100.0%
Perdidos		2	
Total		68	
Subpoblación		6	

### Información del ajuste del modelo

Modelo	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Sólo la intersección	62.986			
Final	33.744	29.243	9	.001

### Pseudo R-cuadrado

Cox y Snell	.358
Nagelkerke	.392
McFadden	.182

El ajuste del modelo es significativo, con una R cuadrado de 0,392.

### Contrastes de la razón de verosimilitud

Efecto	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud del modelo reducido	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Intersección	33.744 <sup>a</sup>	.000	0	.
Micofenolato	36.988	3.244	3	.355
Corticoides	40.496	6.752	3	.080
TratamientoIn	45.550	11.806	3	.008

El estadístico de chi-cuadrado es la diferencia en las -2 log verosimilitudes entre el modelo final y el modelo reducido. El modelo reducido se forma omitiendo un efecto del modelo final. La hipótesis nula es que todos los parámetros de ese efecto son 0.

a. Este modelo reducido es equivalente al modelo final ya que la omisión del efecto no incrementa los grados de libertad.

Según el contraste de razón de verosimilitudes, el tratamiento (intensivo vs convencional) es significativo, mientras que el micofenolato y los corticoides no lo son.

### 3) ÍNDICE DE COCKROFT

Además de su relación con el tratamiento, tiene relación con el IMC.

Debido a que la variable dependiente es cuantitativa, realizamos un modelo de regresión lineal para determinar la asociación y ajuste de variables.

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.460 <sup>a</sup>	.212	.184	31.03278

a. Variables predictoras: (Constante), Tratamiento insulina, IMC categórica

El R cuadrado de esta regresión es 0,212.

**ANOVA<sup>b</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	14770.485	2	7385.243	7.669	.001 <sup>a</sup>
	Residual	54892.905	57	963.033		
	Total	69663.390	59			

a. Variables predictoras: (Constante), Tratamiento insulina, IMC categórica

b. Variable dependiente: COCKRO

El modelo completo es significativo.

**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	57.067	8.681		6.574	.000
	IMC categórica	6.947	3.120	.262	2.227	.030
	Tratamiento insulina	25.469	8.033	.373	3.171	.002

a. Variable dependiente: COCKRO

Las dos variables independientes son significativas en el modelo. La variable tratamiento (intensivo vs convencional) es más significativa que el IMC en el modelo.

**d. Tratamiento intensivo vs tratamiento convencional en pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante**

**i. Análisis simple:**

En el punto 1.d. del apartado *Resultados*, hemos estudiado las características del subgrupo de pacientes no diabéticos sometidos a control estricto de glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina (No Diabetes A) y sometidos a control no estricto de glucemia mediante tratamiento convencional con insulina (No Diabetes B). En este punto vamos a estudiar las variables de morbimortalidad, como variables salida dependientes, y la variable tratamiento, como variable independiente principal. Vamos a estudiar si las variables salida se modifican por la variable independiente. Es decir, vamos a comparar si el tratamiento intensivo con insulina realizado en 2010/2011 en los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante produjo una mejoría en las variables morbimortalidad, con respecto al tratamiento convencional realizado en 2005 en los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante.

La finalidad del contraste de hipótesis es cotejar:

- Hipótesis nula (H0): El control estricto de glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina no mejora la morbimortalidad intrahospitalaria de los pacientes sin diabetes conocida en el trasplante hepático.

- Hipótesis alternativa (H1): El control estricto de la glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina mejora la morbimortalidad intrahospitalaria de los pacientes sin diabetes conocida en el trasplante hepático.

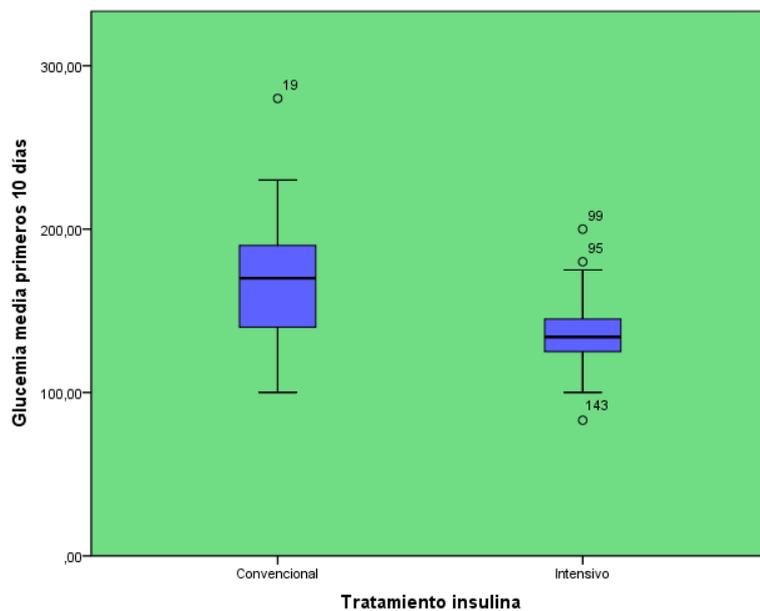
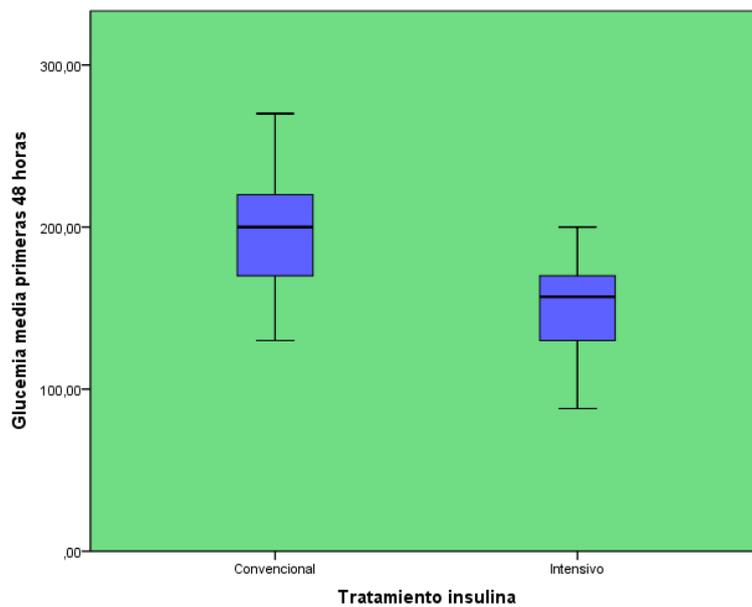
Para ello, utilizaremos un Análisis de Varianza de un Factor para variables de respuesta cuantitativa, y utilizaremos un Análisis de Contingencia con una prueba de Chi cuadrado para variables de respuesta cualitativa.

**1.- CONTROL GLUCÉMICO**

En el grupo de tratamiento intensivo, la glucemia media que mantuvieron los pacientes sin diabetes conocida en las primeras 48 horas fue de 153,0 (24,4) mg/dl, y la glucemia media que mantuvieron durante los 10 primeros días fue de 135,1 (20,2) mg/dl.

En el grupo de tratamiento convencional, la glucemia media que mantuvieron los pacientes sin diabetes conocida en las primeras 48 horas fue de 196,7 (32,7) mg/dl, y la glucemia media que mantuvieron durante los 10 primeros días fue de 168,0 (34,4) mg/dl.

La glucemia media que mantuvieron los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo fue menor que en el grupo de tratamiento convencional, durante las primeras 48 horas y durante los 10 primeros días ( $p < 0,01$ ).



En el grupo de tratamiento intensivo, el número medio de hipoglucemias leves durante el ingreso fue de 0,82 (1,16) y el número de hipoglucemias graves fue de 0,05 (0,22).

En el grupo de tratamiento convencional, el número medio de hipoglucemias leves durante el ingreso fue de 0,10 (0,59) y el número de hipoglucemias graves fue de 0,02 (0,14).

El número de hipoglucemias leves fue mayor en el grupo de tratamiento intensivo ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias significativas en el número de hipoglucemias graves ( $p = 0,409$ ).

## 2.- MORTALIDAD DURANTE EL INGRESO

En el grupo de control estricto de la glucemia mediante tratamiento intensivo falleció 1 (1,6%) paciente no diabético durante la estancia en el hospital. En el grupo de control convencional de la glucemia falleció 1 (1,9%) paciente no diabéticos durante la estancia hospitalaria.

**Tabla de contingencia Exitus durante el ingreso \* Tratamiento insulina**

Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Exitus durante el ingreso	No	52	63	115
	Sí	1	1	2
Total		53	64	117

### **Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,018 <sup>a</sup>	1	,893	1,000	,703
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,018	1	,893		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,018	1	,893		
N de casos válidos	117				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,91.

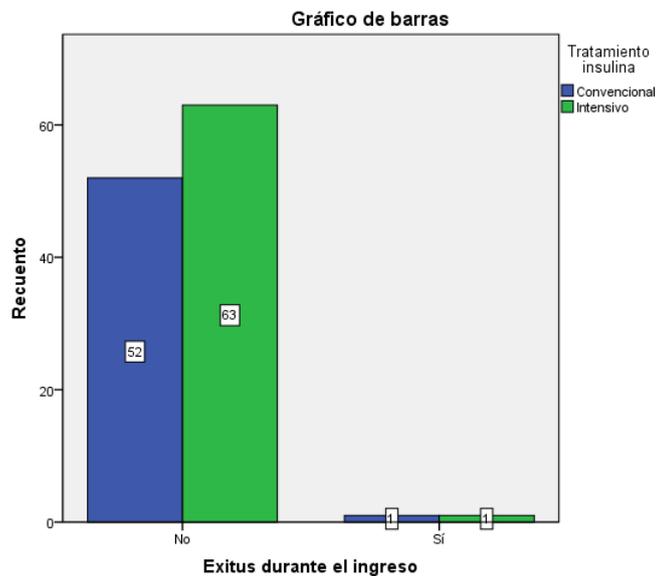
b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

La prueba de Chi cuadrado permite concluir que no hay diferencias en la mortalidad intrahospitalaria con el tratamiento convencional e intensivo.

Hipótesis nula: No hay asociación entre el tratamiento y la mortalidad.

Hipótesis alternativa: Hay asociación entre el tratamiento y la mortalidad.

Como el p-valor o el valor de significación estadística es mayor de 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula, por lo que concluimos que el tratamiento no provoca diferencias en la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes sin diabetes conocida.



### 3.-DÍAS DE ESTANCIA EN EL HOSPITAL

En el grupo de tratamiento intensivo, los pacientes sin diabetes conocida permanecieron un mínimo de 8 días y un máximo de 87 días en el hospital, con una media de estancia de 17,4 (11,6) días. En el grupo de tratamiento convencional, los pacientes sin diabetes conocida permanecieron un mínimo de 10 días y un máximo de 180 días en el hospital, con una media de estancia de 24,4 (24,3) días.

### ANOVA

Días de estancia en hospital

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1416,602	1	1416,602	4,140	,044
Intra-grupos	39007,536	114	342,171		
Total	40424,138	115			

De acuerdo al análisis ANOVA, existe una diferencia de medias significativa. Los pacientes no diabéticos sometidos a control estricto de glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina, permanecieron menos días en el hospital.

#### 4.- EMPEORAMIENTO QUE REQUIERA REINGRESO EN REANIMACIÓN

En el grupo de tratamiento intensivo, 2 (3,2%) pacientes sin diabetes conocida requirieron reingresar en reanimación, una vez ya habían subido a sala. En el grupo de tratamiento convencional, 3 (5,7%) pacientes sin diabetes conocida requirieron reingresar en reanimación, una vez ya habían subido a sala.

**Tabla de contingencia Empeoramiento que requiera ingreso en REA \***

#### Tratamiento insulina

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Empeoramiento que requiera ingreso en REA	No	50	60	110
	Sí	3	2	5
Total		53	62	115

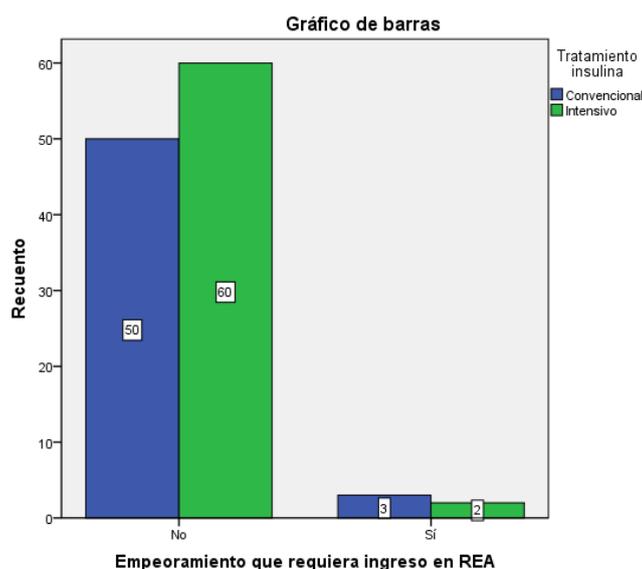
### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,407 <sup>a</sup>	1	,523		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,032	1	,858		
Razón de verosimilitudes	,407	1	,524		
Estadístico exacto de Fisher				,660	,426
Asociación lineal por lineal	,404	1	,525		
N de casos válidos	115				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,30.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Según la prueba de Chi cuadrado, no existe asociación estadísticamente significativa entre las variables tratamiento y reingreso en reanimación, por lo que no se puede rechazar la hipótesis nula de independencia.



## 5.-INFECCIONES

En el grupo de tratamiento intensivo, 16 (25,0%) pacientes no diabéticos presentaron infección durante la estancia hospitalaria. En el grupo de tratamiento convencional, 18 (35,8%) pacientes no diabéticos presentaron infección durante la estancia hospitalaria.

**Tabla de contingencia Infección \* Tratamiento insulina**

Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Infección	No	34	48	82
	Sí	19	16	35
Total		53	64	117

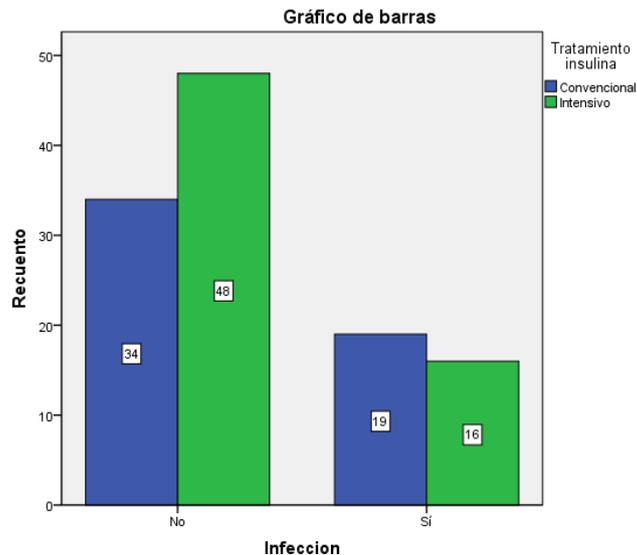
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,628 <sup>a</sup>	1	,202		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1,151	1	,283		
Razón de verosimilitudes	1,624	1	,203		
Estadístico exacto de Fisher				,228	,142
Asociación lineal por lineal	1,614	1	,204		
N de casos válidos	117				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 15,85.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

No existe una asociación significativa entre el tratamiento y la infección, según la prueba de Chi cuadrado.



## 6.- INFECCIÓN HERIDA QUIRÚRGICA

En el grupo de tratamiento intensivo, 1 (1,6%) paciente sin diabetes conocida presentó infección de la herida quirúrgica. En el grupo

de tratamiento convencional, ningún paciente sin diabetes conocida presentó infección de la herida quirúrgica.

**Tabla de contingencia Infección Herida Quirúrgica \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Infección Herida Quirúrgica	No	53	63	116
	Sí	0	1	1
Total		53	64	117

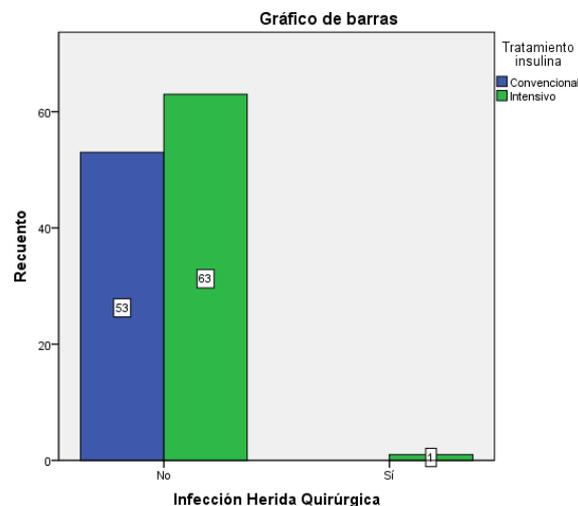
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,835 <sup>a</sup>	1	,361		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	1,214	1	,271		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,547
Asociación lineal por lineal	,828	1	,363		
N de casos válidos	117				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,45.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

No existe una asociación significativa entre el tratamiento y la infección de la herida quirúrgica en los pacientes sin diabetes conocida, según la prueba de Chi cuadrado.



## 7.- SEPSIS GRAVE

En el grupo de tratamiento intensivo, 2 (3,1%) pacientes no diabéticos presentaron sepsis grave durante la estancia hospitalaria. En el grupo de tratamiento convencional, 1 (1,9%) paciente no diabético presentó sepsis grave durante la estancia hospitalaria.

**Tabla de contingencia Sepsis \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Sepsis	No	52	62	114
	Sí	1	2	3
Total		53	64	117

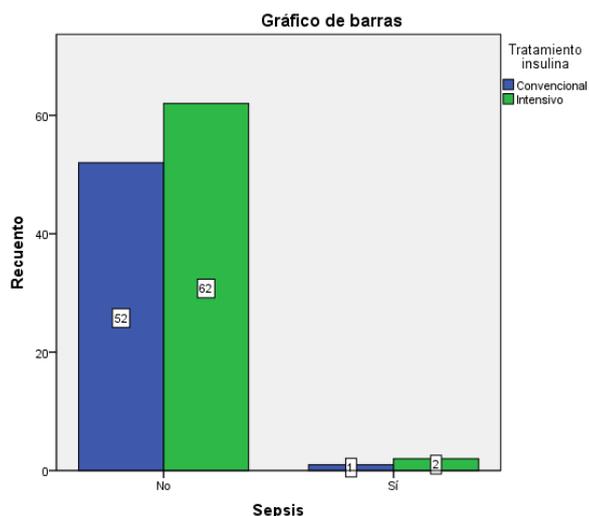
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,178 <sup>a</sup>	1	,673		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,182	1	,669		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,571
Asociación lineal por lineal	,176	1	,674		
N de casos válidos	117				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,36.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

No existe asociación significativa entre las variables tratamiento y sepsis grave en los pacientes sin diabetes conocida, según la prueba de Chi cuadrado.



## 8.- NECESIDAD DE CAMBIO DE PAUTA ANTIBIÓTICA

En el grupo de tratamiento intensivo, en 16 (25,0%) pacientes sin diabetes conocida hubo que añadir algún antibiótico a la pauta profiláctica inicial, debido a infección o infección de la herida quirúrgica. En el grupo de tratamiento convencional, en 19 (35,8%) pacientes sin diabetes conocida hubo que añadir algún antibiótico a la pauta profiláctica inicial.

**Tabla de contingencia Necesidad de más ATB a parte de profilaxis \***

**Tratamiento insulina**

Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Necesidad de cambio de pauta antibiótica	No	34	48	82
	Sí	19	16	35
Total		53	64	117

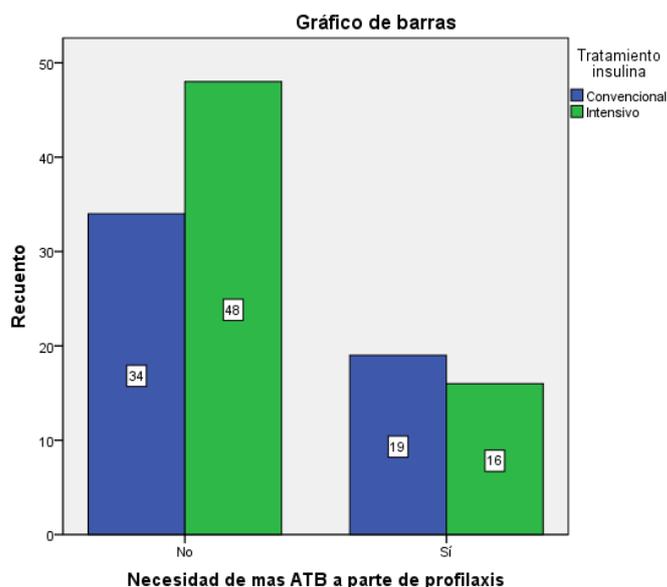
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,628 <sup>a</sup>	1	,202		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1,151	1	,283		
Razón de verosimilitudes	1,624	1	,203		
Estadístico exacto de Fisher				,228	,142
Asociación lineal por lineal	1,614	1	,204		
N de casos válidos	117				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 15,85.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

No hay asociación estadística entre las variables tratamiento y necesidad de cambio de pauta antibiótica, según la prueba de Chi cuadrado.



### 9.- NECESIDAD DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA

En el grupo de tratamiento intensivo, 2 (3,1%) pacientes sin diabetes conocida requirió diálisis durante la estancia hospitalaria. En el grupo de tratamiento convencional, 1 (1,9%) paciente sin diabetes conocida requirió diálisis durante la estancia en el hospital.

**Tabla de contingencia Necesidad de Terapia Renal Sustitutiva \* Tratamiento insulina**

Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Necesidad de Terapia Renal Sustitutiva	,00 1,00	51 1	62 2	113 3
Total		52	64	116

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,165 <sup>a</sup>	1	,685		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,169	1	,681		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,578
Asociación lineal por lineal	,163	1	,686		
N de casos válidos	116				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,34.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

No existe asociación estadística entre las variables tratamiento y terapia renal sustitutiva, según la prueba de Chi cuadrado.

## 10.- NECESIDAD DE VENTILACIÓN MECÁNICA

En el grupo de tratamiento intensivo, 7 (10,9%) pacientes sin diabetes conocida requirieron ventilación mecánica durante más de 24 horas. En el grupo de tratamiento convencional, 5 (9,4%) pacientes sin diabetes conocida requirieron ventilación mecánica durante más de 24 horas.

**Tabla de contingencia Necesidad de Ventilación Mecánica más 24 horas \* Tratamiento insulina**

Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Necesidad de Ventilación Mecánica más 12 horas	,00 1,00	48 5	57 7	105 12
Total		53	64	117

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,071 <sup>a</sup>	1	,790		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,072	1	,789		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,519
Asociación lineal por lineal	,071	1	,790		
N de casos válidos	117				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,44.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

No existe asociación significativa entre las variables tratamiento y necesidad de ventilación mecánica durante más de 24 horas, según la prueba de Chi cuadrado.

### 11.- TIEMPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA

En el grupo de tratamiento intensivo, el tiempo medio de ventilación mecánica de los pacientes sin diabetes conocida fue de 13,8 (29,0) horas. En el grupo de tratamiento convencional, el tiempo medio de ventilación mecánica de los pacientes sin diabetes conocida fue de 9,6 (10,7) horas.

**ANOVA**

Tiempo ventilación mecánica (horas)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	462,152	1	462,152	,882	,350
Intra-grupos	56608,621	108	524,154		
Total	57070,773	109			

Según el análisis ANOVA no existe diferencias entre las medias de tiempo de ventilación mecánica en el grupo de tratamiento intensivo y tratamiento convencional, en los pacientes sin diabetes conocida.

## 12.-INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Ningún paciente sin diabetes conocida presentó infarto agudo de miocardio durante la estancia en el hospital, en ninguno de los dos grupos.

## 13.- ICTUS

Ningún paciente sin diabetes conocida presentó ictus durante la estancia en el hospital, en ninguno de los dos grupos.

## 14.- EVENTO CARDIOVASCULAR

Ningún paciente sin diabetes conocida presentó eventos cardiovasculares durante la estancia en el hospital, en ninguno de los dos grupos.

## 15.- RECHAZO AGUDO DEL INJERTO

En el grupo de tratamiento intensivo, se produjo 3 (4,7%) episodios de rechazo agudo del injerto, de los cuales 1 (1,6%) fue moderado y 2 (3,1%) fue grave. Ninguno se clasificó como leve.

En el grupo de tratamiento convencional, se produjo 3 (4,8%) episodios de rechazo agudo del injerto, de los cuales 2 (3,8%) fueron moderados y 1 (1,9%) fueron graves. Ninguno se clasificó como leve.

**Tabla de contingencia Rechazo Agudo del injerto \* Tratamiento insulina**

Recuento

		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Rechazo Agudo del injerto	No	50	61	111
	Sí	3	3	6
Total		53	64	117

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,056 <sup>a</sup>	1	,812	1,000	,567
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,056	1	,813		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,056	1	,813		
N de casos válidos	117				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,72.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Según la prueba de Chi cuadrado, no existe asociación entre las variables tratamiento y rechazo agudo del injerto hepático en los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante.

**Tabla de contingencia Grado Rechazo \* Tratamiento insulina**

Recuento

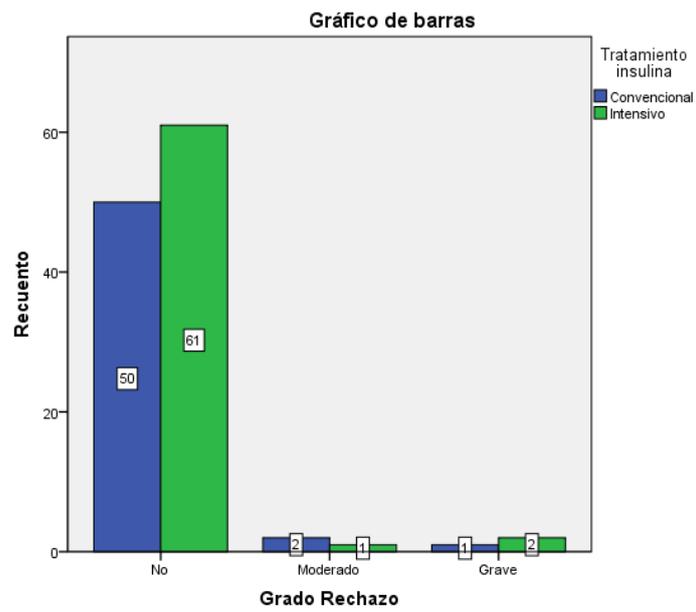
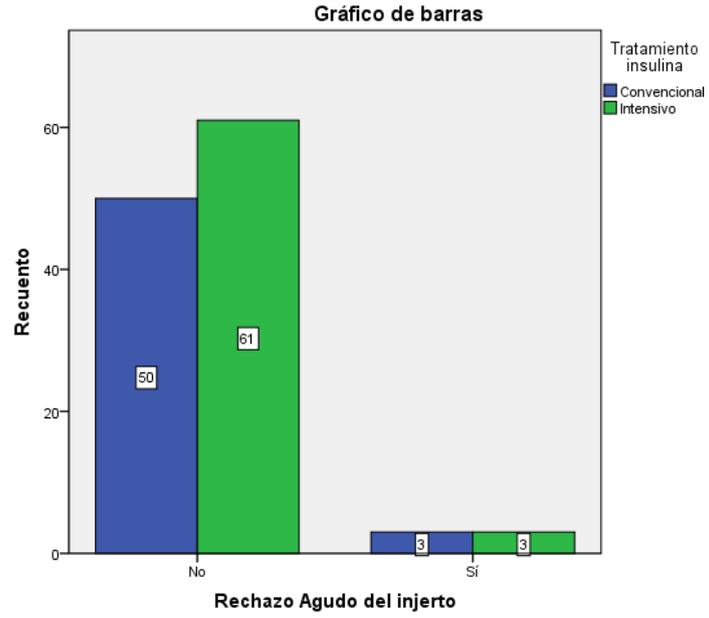
		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Grado Rechazo	No	50	61	111
	Moderado	2	1	3
	Grave	1	2	3
Total		53	64	117

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,729 <sup>a</sup>	2	,695
Razón de verosimilitudes	,736	2	,692
Asociación lineal por lineal	,005	1	,946
N de casos válidos	117		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,36.

Según la prueba de Chi cuadrado, no existe asociación entre las variables tratamiento y grado de rechazo agudo del injerto hepático en los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante.



## 16.- RECHAZO CORTICORRESISTENTE

Ningún paciente presentó rechazo agudo corticorresistente.

## 17.- DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO HEPÁTICO

En el grupo de tratamiento intensivo, 9 (14,1%) pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante presentaron disfunción leve del injerto durante los tres primeros días tras la intervención, 11 (17,2%) pacientes diabéticos presentaron disfunción moderada del injerto y 2 (3,1%) pacientes presentaron disfunción grave del injerto durante la estancia en el hospital. 42 (65,6%) pacientes sin diabetes conocida presentaron disfunción del injerto.

En el grupo de tratamiento convencional, 7 (13,2%) pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante presentaron disfunción leve del injerto, 13 (24,5%) presentaron disfunción moderada del injerto y 2 (3,8%) presentaron disfunción grave del injerto. 31 (58,5%) pacientes sin diabetes conocida no presentaron disfunción del injerto.

**Tabla de contingencia Disfunción Injerto \* Tratamiento insulina**

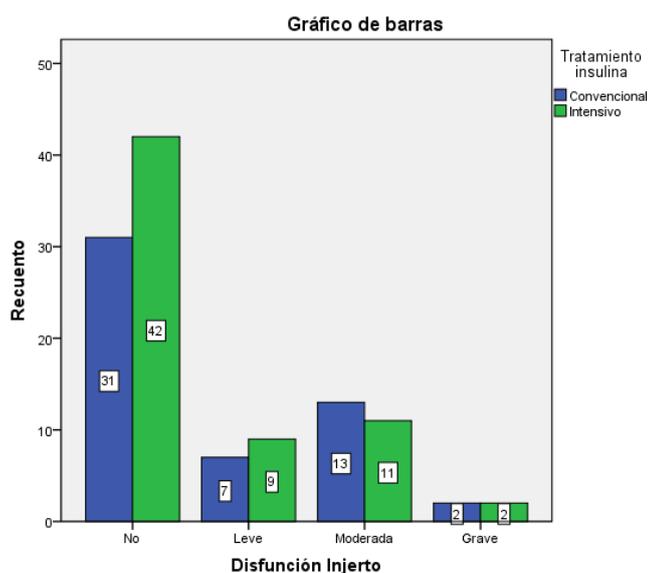
Recuento		Tratamiento insulina		Total
		Convencional	Intensivo	
Disfunción Injerto	No	31	42	73
	Leve	7	9	16
	Moderada	13	11	24
	Grave	2	2	4
Total		53	64	117

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,049 <sup>a</sup>	3	,789
Razón de verosimilitudes	1,046	3	,790
Asociación lineal por lineal	,848	1	,357
N de casos válidos	117		

a. 2 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,81.

No existe asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento y el grado de disfunción del injerto, según la prueba de Chi cuadrado.



## 18.- ÍNDICE DE QUICK

En el grupo de tratamiento intensivo, el índice de Quick medio al décimo día de hospitalización fue de 83,9 (10,4)%. En el grupo de tratamiento convencional, el índice de Quick medio fue de 76,0 (13,0)%.

### Descriptivos

IQ

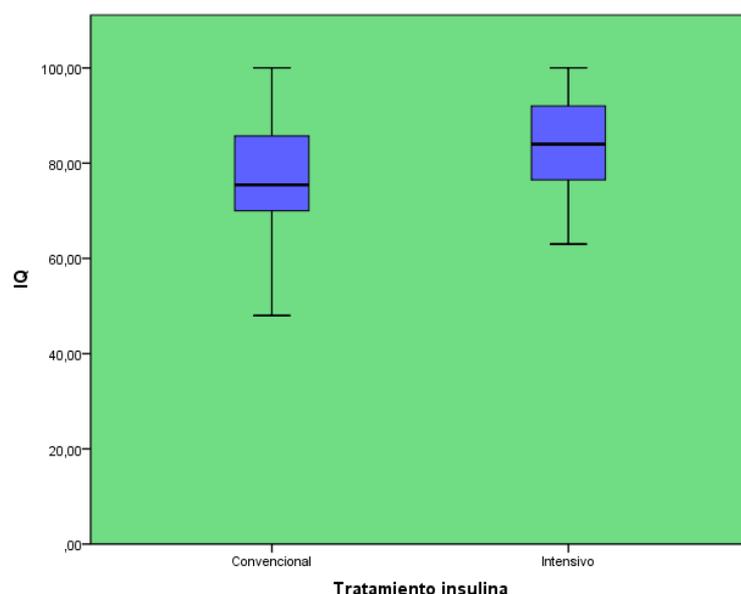
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Convencional	50	75,9880	13,04619	1,84501	72,2803	79,6957	48,00	100,00
Intensivo	59	83,8983	10,38516	1,35203	81,1919	86,6047	63,00	100,00
Total	109	80,2697	12,28098	1,17630	77,9381	82,6014	48,00	100,00

### ANOVA

IQ

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1693,487	1	1693,487	12,415	,001
Intra-grupos	14595,343	107	136,405		
Total	16288,830	108			

El índice de Quick fue mayor al décimo día de estancia en los pacientes sin diabetes, sometidos a control estricto de la glucemia mediante tratamiento intensivo. Según el análisis de ANOVA, la diferencia entre los dos grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa en los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante.



### 19.- ÍNDICE DE COCKROFT-GAULT

El aclaramiento de creatinina medio el décimo día de estancia en el hospital, calculado según la fórmula de Cockroft-Gault, fue de 101,4 (31,9) en el grupo de tratamiento intensivo, y de 88,4 (22,5) en el grupo de tratamiento convencional.

#### Descriptivos

COCKRO

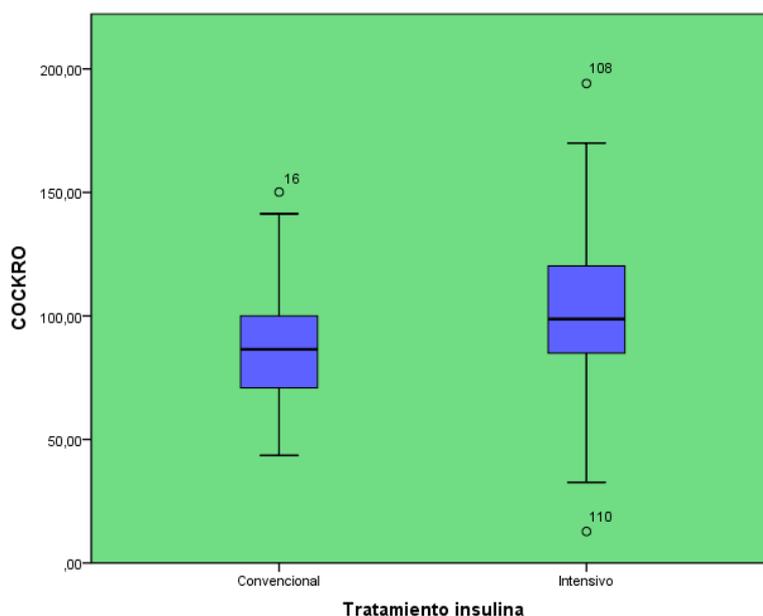
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Convencional	46	88,3691	22,46794	3,31272	81,6970	95,0413	43,53	150,13
Intensivo	61	101,4364	31,91334	4,08608	93,2630	109,6098	12,73	194,09
Total	107	95,8187	28,86238	2,79023	90,2868	101,3506	12,73	194,09

### ANOVA

COCKRO

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	4477,887	1	4477,887	5,609	,020
Intra-grupos	83824,045	105	798,324		
Total	88301,933	106			

El aclaramiento de creatinina medio el décimo día de estancia hospitalaria, calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault, fue mayor en los pacientes sin diabetes sometidos a control estricto de la glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina, que en los pacientes sin diabetes sometidos a control no estricto de la glucemia mediante tratamiento convencional. Según el análisis de ANOVA, la diferencia entre los dos grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa.



### 20.- ÍNDICE MDRD-6

El filtrado glomerular calculado el décimo día de estancia en el hospital, calculado según el índice MDRD-6 fue de 96,7 (29,9) en el grupo de tratamiento intensivo, y de 81,5 (23,6) en el grupo de tratamiento convencional.

### Descriptivos

MDRD

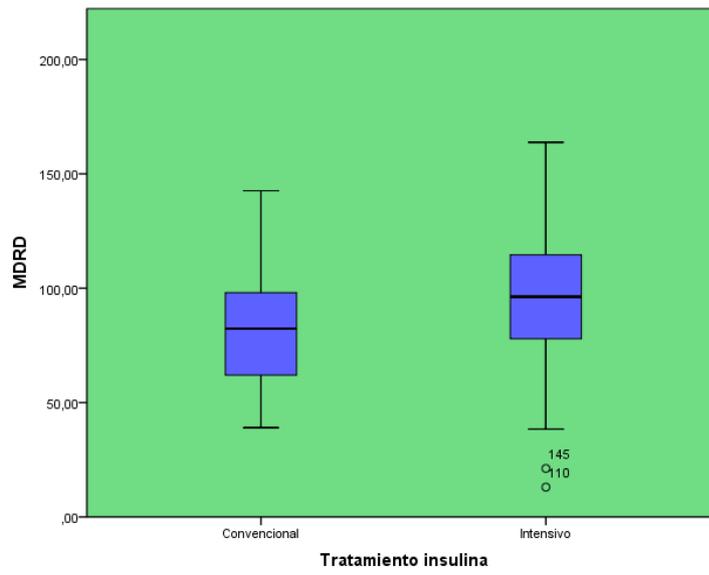
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Convencional	46	81,5261	23,55856	3,47352	74,5301	88,5221	39,07	142,62
Intensivo	61	96,6513	29,92996	3,83214	88,9859	104,3167	13,04	163,80
Total	107	90,1489	28,27139	2,73310	84,7302	95,5675	13,04	163,80

### ANOVA

MDRD

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	5999,396	1	5999,396	8,002	,006
Intra-grupos	78723,403	105	749,747		
Total	84722,799	106			

El filtrado glomerular medio el décimo día de estancia hospitalaria, calculado según el índice MDRD-6, fue mayor en los pacientes sin diabetes sometidos a control estricto de la glucemia mediante tratamiento intensivo con insulina, que en los pacientes sin diabetes sometidos a control no estricto de la glucemia mediante tratamiento convencional. Según el análisis de ANOVA, la diferencia entre los dos grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa.



VARIABLE	NO DIABETES A	NO DIABETES B	p
<b>MORTALIDAD</b>	1,6%	1,9%	0,893
<b>ESTANCIA (días)</b>	17,4 (11,6)	24,4 (24,3)	0,044
<b>REINGRESO REANIMACIÓN</b>	3,2%	5,7%	0,523
<b>INFECCIÓN</b>	25,0%	35,8%	0,202
<b>INFECCIÓN HERIDA</b>	1,6%	0	0,361
<b>SEPSIS</b>	3,1%	1,9%	0,673
<b>CAMBIO PAUTA ATB</b>	25,0%	35,8%	0,202
<b>TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA</b>	3,1%	1,9%	0,685
<b>VENTILACIÓN MECÁNICA</b>	10,9%	9,4%	0,790
<b>TIEMPO VENTILACIÓN (h)</b>	13,8 (29,0)	9,6 (10,7)	0,350
<b>IMA</b>	0	0	-
<b>ICTUS</b>	0	0	-
<b>ECV</b>	0	0	-
<b>RECHAZO AGUDO INJERTO</b>	4,7%	4,8%	0,812
<b>GRADO RECHAZO AGUDO</b>	LEVE 0 MOD 1,6% GRAVE 3,1%	LEVE 0 MOD 3,8% GRAVE 1,9%	0,695
<b>RECHAZO RESISTENTE</b>	0	0	-
<b>DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO</b>	NO 65,6% LEVE 14,1% MOD 17,2% GRAVE 3,1%	NO 58,5% LEVE 13,2% MOD 24,5% GRAVE 3,8%	0,789
<b>INDICE QUICK (%)</b>	83,9 (10,4)	76,0 (13,0)	0,001
<b>COCKROFT</b>	101,4 (31,9)	88,4 (22,5)	0,020
<b>MDRD-6</b>	96,7 (29,9)	81,5 (23,6)	0,006

**TABLA 37. RESUMEN VARIABLES MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES SIN DIABETES CONOCIDA SOMETIDOS A TRATAMIENTO INTENSIVO (NO DIABETES A) Y CONVENCIONAL (NO DIABETES B)**

## **ii. Ajuste con variables de confusión:**

A continuación se estudian las posibles variables de confusión (categóricas y cuantitativas) con aquellas variables de morbimortalidad, cuya asociación con el tratamiento (intensivo vs convencional) ha sido significativa en los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante, según el análisis simple del punto anterior. En las siguientes tablas vemos qué variables de confusión influyen en cada una de las variables de morbimortalidad y, de esta manera sabremos cuáles de estas variables categóricas son posibles variables de confusión.

El estudio se hace mediante la prueba de Chi cuadrado para variables categóricas y mediante ANOVA de un factor para variables cuantitativas.

En este caso, sólo vamos a estudiar a los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante, por lo que las tablas de los apartados anteriores no sirven.

Variable	Categoría	Días de estancia en hospital	
		Media	Sig. ANOVA
<b>Sexo</b>	Varón	20,53	0,960
	Mujer	20,73	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	19,78	0,976
	41 - 50	21,56	
	51 - 60	20,67	
	> 60	19,37	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	21,67	0,624
	Normopeso	18,67	
	Sobrepeso grado 1	26,74	
	Sobrepeso grado 2	16,32	
	Obesidad grado 1	18,60	
	Obesidad grado 2	17,00	
	Obesidad grado 3	.	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	26,08	0,264
	Moderado	18,61	
	Grave	19,00	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	19,84	0,800
	Triple terapia	20,75	
<b>HCC</b>	No	20,38	0,869
	Sí	21,00	
<b>Complicación CV previa</b>	No	20,68	0,780
	Sí	18,00	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	20,77	0,702
	Tumor primario	.	
	Tumor metastatizado	.	
	Fallo hepático fulminante	18,13	
<b>Micofenolato</b>	No	20,16	0,763
	Sí	21,24	
<b>Azatioprina</b>	No	20,74	0,781
	Sí	19,00	
<b>Corticoides</b>	No	21,67	0,834
	Sí	20,46	
<b>Tacrólimus</b>	No	22,03	0,364
	Sí	18,80	
<b>Ciclosporina</b>	No	20,75	0,928
	Si	20,43	

**TABLA 38.** Asociación posibles variables de confusión y días de estancia hospitalaria en pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante

Variable	Categoría	Índice de Quick	
		Media	Sig. ANOVA
<b>Sexo</b>	Varón	80,38	0,875
	Mujer	79,95	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	83,03	0,934
	41 - 50	79,73	
	51 - 60	80,54	
	> 60	79,98	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	93,00	0,166
	Normopeso	79,49	
	Sobrepeso grado 1	81,04	
	Sobrepeso grado 2	80,88	
	Obesidad grado 1	88,01	
	Obesidad grado 2	76,10	
	Obesidad grado 3	.	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	82,78	0,468
	Moderado	79,46	
	Grave	82,04	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	79,57	0,230
	Triple terapia	82,55	
<b>HCC</b>	No	79,85	0,626
	Sí	81,06	
<b>Complicación CV previa</b>	No	80,52	0,213
	Sí	71,53	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	80,47	0,492
	Tumor primario	.	
	Tumor metastatizado	.	
	Fallo hepático fulminante	76,90	
<b>Micofenolato</b>	No	78,36	0,040
	Sí	83,31	
<b>Azatioprina</b>	No	80,57	0,391
	Sí	76,89	
<b>Corticoides</b>	No	83,93	0,276
	Sí	79,82	
<b>Tacrólimus</b>	No	78,32	0,048
	Sí	83,04	
<b>Ciclosporina</b>	No	82,52	0,067
	Sí	78,21	

**TABLA 39.** Asociación posibles variables de confusión e índice de Quick en pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante

Variable	Categoría	COCKRO	
		Media	Sig. ANOVA
<b>Sexo</b>	Varón	96,48	0,679
	Mujer	93,77	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	89,53	0,059
	41 - 50	101,05	
	51 - 60	87,99	
	> 60	105,85	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	81,93	0,255
	Normopeso	89,60	
	Sobrepeso grado 1	100,93	
	Sobrepeso grado 2	107,05	
	Obesidad grado 1	98,59	
	Obesidad grado 2	93,14	
	Obesidad grado 3	.	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	92,07	0,641
	Moderado	97,54	
	Grave	100,00	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	98,71	0,239
	Triple terapia	91,83	
<b>HCC</b>	No	96,01	0,926
	Sí	95,47	
<b>Complicación CV previa</b>	No	95,95	0,783
	Sí	91,25	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	95,29	0,435
	Tumor primario	.	
	Tumor metastatizado	.	
	Fallo hepático fulminante	104,80	
<b>Micofenolato</b>	No	97,65	0,435
	Sí	93,20	
<b>Azatioprina</b>	No	95,38	0,580
	Sí	101,29	
<b>Corticoides</b>	No	100,84	0,506
	Sí	95,12	
<b>Tacrólimus</b>	No	96,43	0,954
	Sí	96,11	
<b>Ciclosporina</b>	No	96,67	0,760
	Sí	94,95	

**TABLA 40.** Asociación posibles variables de confusión con índice de Cockroft-Gault en pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante

Variable	Categoría	MDRD	
		Media	Sig. ANOVA
<b>Sexo</b>	Varón	91,63	0,341
	Mujer	85,53	
<b>Edad rango</b>	30 - 40	83,98	0,328
	41 - 50	94,42	
	51 - 60	85,15	
	> 60	96,15	
<b>IMC categórica</b>	Peso insuficiente	94,44	0,546
	Normopeso	88,88	
	Sobrepeso grado 1	96,21	
	Sobrepeso grado 2	94,41	
	Obesidad grado 1	76,43	
	Obesidad grado 2	77,86	
	Obesidad grado 3	.	
<b>MELD Categórica</b>	Leve	91,63	0,909
	Moderado	89,87	
	Grave	92,95	
<b>Tratamiento Inmunosupresor</b>	Doble terapia	91,94	0,513
	Triple terapia	88,19	
<b>HCC</b>	No	89,87	0,893
	Sí	90,65	
<b>Complicación CV previa</b>	No	90,21	0,903
	Sí	88,17	
<b>Causa del Trasplante</b>	Cirrosis	89,80	0,602
	Tumor primario	.	
	Tumor metastatizado	.	
	Fallo hepático fulminante	96,04	
<b>Micofenolato</b>	No	90,16	0,996
	Sí	90,13	
<b>Azatioprina</b>	No	89,67	0,543
	Sí	96,04	
<b>Corticoides</b>	No	97,35	0,330
	Sí	89,15	
<b>Tacrólimus</b>	No	91,79	0,624
	Sí	89,09	
<b>Ciclosporina</b>	No	90,11	0,990
	Sí	90,18	

**TABLA 41.** Asociación posibles variables de confusión con índice MDRD-6

Según los análisis realizados, las variables que quedan asociadas son las siguientes en los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante, son:

- a. **ÍNDICE DE QUICK:** tratamiento (intensivo vs convencional), micofenolato y tacrólimus
- b. **ÍNDICE DE COCKROFT:** tratamiento (intensivo vs convencional) y edad

Las variables días de estancia hospitalaria e índice MDRD-6 sólo están asociadas a la variable tratamiento intensivo vs convencional y, por lo tanto, no hay que ajustar con las variables de confusión.

A continuación, ajustaremos el modelo con las variables de confusión con asociación significativa con las variables de morbimortalidad.

Para ello, realizaremos los ajustes mediante un modelo de regresión lineal para variables dependientes cuantitativas.

### 1) ÍNDICE DE QUICK

Además de con la variable tratamiento (intensivo vs convencional), tiene asociación con el uso de micofenolato y tacrólimus.

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,360 <sup>a</sup>	,129	,104	11,65825

a. Variables predictoras: (Constante), Tacrolimus, Tratamiento insulina, Micofenolato

El R cuadrado de esta regresión es de 0,129.

**ANOVA<sup>b</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	2101,803	3	700,601	5,155	,002 <sup>a</sup>
	Residual	14135,146	104	135,915		
	Total	16236,949	107			

a. Variables predictoras: (Constante), Tacrolimus, Tratamiento insulina, Micofenolato

b. Variable dependiente: IQ

Como se puede observar, el modelo completo es significativo.

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	74,432	1,886		39,456	,000
	Tratamiento insulina	6,755	2,519	,274	2,681	,009
	Micofenolato	1,596	2,594	,063	,615	,540
	Tacrolimus	3,776	2,293	,152	1,646	,103

a. Variable dependiente: IQ

La única variable significativa en la regresión total es el tratamiento (intensivo vs convencional).

## 2) ÍNDICE DE COCKROFT

Además de su relación con el tratamiento (intensivo vs convencional), tiene relación con la edad.

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.232 <sup>a</sup>	.054	.036	28.47885

a. Variables predictoras: (Constante), Edad rango, Tratamiento insulina

El R cuadrado de esta regresión es 0,054.

**ANOVA<sup>b</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	4761.021	2	2380.510	2.935	.058 <sup>a</sup>
	Residual	83537.600	103	811.045		
	Total	88298.621	105			

a. Variables predictoras: (Constante), Edad rango, Tratamiento insulina

b. Variable dependiente: COCKRO

Se puede observar que el modelo completo está al límite de la significación.

**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	83.336	9.657		8.630	.000
	Tratamiento insulina	13.019	5.584	.224	2.331	.022
	Edad rango	1.838	3.175	.056	.579	.564

a. Variable dependiente: COCKRO

La edad no es significativa en la regresión total. La única variable significativa en el modelo completo es el tratamiento.

## **VI. DISCUSIÓN**

### **1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica con elevada prevalencia e importante tendencia al crecimiento. Según los datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la prevalencia estimada de diabetes mellitus en nuestro país en 2010 es del 8,7% de la población<sup>25</sup>. Se estima que en pacientes hospitalizados la prevalencia de diabetes es de 12,4 a 25%<sup>2</sup>.

La cirrosis hepática es una enfermedad caracterizada por la sustitución del tejido hepático funcionante, por tejido fibrótico acompañado de la formación de nódulos de regeneración. Este daño hepático puede dar lugar a diversas manifestaciones como ictericia, edema, coagulopatía y diversas alteraciones metabólicas<sup>26</sup>. Esta desestructuración crónica del tejido hepático, favorece la aparición de carcinoma hepatocelular. En estadios avanzados de la cirrosis la mejor alternativa terapéutica, cuando se dan condiciones para ello, es el trasplante hepático.

En los pacientes con cirrosis hepática, la prevalencia de diabetes aumenta. Los pacientes con cirrosis hepática tienen una sensibilidad periférica disminuida a la insulina<sup>27-30</sup>. Esta alteración favorece que los pacientes con cirrosis, asocien con frecuencia hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes<sup>31,32</sup>. Se estima que un 60-80% de los pacientes con cirrosis tienen intolerancia a la glucosa y, según distintas series, la prevalencia de diabetes es de un 10% hasta un 36%<sup>32-34</sup>. Así pues, uno de los aspectos que más atención requiere en el paciente cirrótico hospitalizado es el control glucémico.

Por otro lado, este fenómeno se intensifica en el paciente cirrótico avanzado sometido a trasplante hepático. En este caso, no sólo los antecedentes personales de diabetes predisponen a la hiperglucemia durante la hospitalización. El estrés al que se ve sometido el paciente por la propia enfermedad crónica avanzada y por la cirugía mayor realizada, y la medicación inmunosupresora utilizada favorecen también la hiperglucemia, que, en ocasiones, llega a ser muy elevada y de difícil control los primeros días tras el trasplante hepático.

En nuestra serie retrospectiva de pacientes sometidos a trasplante hepático durante el año 2005, la prevalencia de diabetes conocida antes del trasplante era de 41,8%. En la serie estudiada de pacientes trasplantados desde marzo de 2010 hasta febrero de 2011, la prevalencia de diabetes conocida antes del trasplante era de 31,9%, lo que indica una alta prevalencia de diabetes en comparación con otras series publicadas. Hay que tener en cuenta, que al tratarse de pacientes sometidos a trasplante hepático, en su mayoría son pacientes con cirrosis avanzada y de larga evolución, por lo que las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la prevalencia de diabetes, son mayores que en pacientes con cirrosis menos avanzada o de menor duración.

La cirrosis hepática también está asociada a otros factores de riesgo cardiovascular. En la serie del 2005 la prevalencia de HTA era del 20,9% y de dislipemia del 5,5%. En la serie de marzo de 2010 a febrero de 2011, la prevalencia de HTA era de 20,2% y de dislipemia de 10,6%. Además, un 24,1% de los pacientes de la serie del 2005 eran fumadores activos o habían dejado de fumar hacía menos de un año, mientras que en la serie del 2010/2011 el porcentaje era del 36%.

En la serie del 2005, un 6,5% de los pacientes había sufrido algún evento cardiovascular (ictus o IMA) antes del trasplante, de los cuales el 50% eran diabéticos conocidos. En la serie del 2010/2011, un 5,3% de los pacientes había sufrido algún evento cardiovascular antes del trasplante, de los cuales, el 80% eran diabéticos conocidos.

## 2. CONTROL GLUCÉMICO DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

Se conoce que en los pacientes diabéticos, la hiperglucemia crónica favorece la aparición de complicaciones crónicas macroangiopáticas, como infarto agudo de miocardio, ictus isquémico o hemorrágico e isquemia arterial periférica; y complicaciones microangiopáticas, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía<sup>35</sup>. Además, la diabetes mellitus es responsable del 8,4% de todas las muertes que se producen en nuestro país<sup>25</sup>.

Asimismo, se sabe que el control estricto precoz de la glucemia en los pacientes diabéticos disminuye las complicaciones crónicas a largo plazo<sup>36,37</sup>.

En el paciente hospitalizado la hiperglucemia también se asocia a peor pronóstico, tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos. Umpierrez y colaboradores, demostraron que existía una correlación entre la hiperglucemia y la mortalidad en los pacientes hospitalizados<sup>38</sup>. Otros estudios han mostrado que la hiperglucemia en pacientes no diabéticos conocidos con ictus<sup>39,40</sup> o con quemaduras graves<sup>41</sup> se asocia a peor pronóstico. Otros estudios han mostrado que la hiperglucemia inducida por estrés en pacientes con infarto de miocardio, se asocia a mayor mortalidad, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos<sup>9,42</sup>.

En cambio, los beneficios del control estricto de la glucemia en los pacientes hospitalizados, no están tan bien demostrados como los beneficios del control glucémico del paciente diabético a largo plazo. El hecho de que exista una asociación entre hiperglucemia y peor pronóstico durante la hospitalización, no significa que la hiperglucemia sea la causa de este peor pronóstico. La hiperglucemia puede ser simplemente una manifestación de la gravedad del paciente y no está del todo establecido qué objetivos glucémicos deben tener los pacientes hospitalizados, sobre todo los pacientes en estado crítico.

La mayoría de estudios randomizados no han podido demostrar un beneficio en la supervivencia asociado al control glucémico intensivo de 80-110 mg/dl. Prácticamente el único estudio prospectivo randomizado que ha sido capaz de demostrar una mayor supervivencia en pacientes con

objetivos glucémicos de 80-110 mg/dl en comparación con pacientes con objetivos más altos, ha sido el estudio realizado en 2001 por Van der Berghe<sup>10</sup>, en pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos. El resto de estudios no han acabado de demostrar ese beneficio<sup>11,12</sup>. Es más, el estudio más largo realizado hasta la fecha, el denominado NICE-SUGAR study<sup>13</sup>, sugirió que existía una menor supervivencia en los pacientes con control glucémico más estricto. En el metaanálisis llevado a cabo por Griesdale y colaboradores el control estricto de la glucemia no mostró ningún beneficio en el pronóstico en los pacientes de unidades médicas, y sólo pareció mostrar algún beneficio en los pacientes de las unidades quirúrgicas<sup>14</sup>.

Se puede considerar que el objetivo glucémico de 80-110 mg/dl es demasiado estricto y muy difícil de alcanzar sin un riesgo considerable de hipoglucemias graves (<40 mg/dl). Por otro lado, en muchos de los estudios realizados, los pacientes estudiados son de características muy diversas y mezclan muchos tipos de unidades (cirugía cardíaca, cirugía ortopédica, neurocirugía, unidad médica) en un mismo estudio. Es posible que no todos los distintos tipos de pacientes se beneficien del mismo modo de un control estricto de la glucemia, y podría ser más interesante realizar estudios focalizados en un mismo grupo de pacientes con controles glucémicos más razonables.

Nuestro estudio lo hemos centrado en pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático, y los objetivos de control glucémico fueron durante la estancia en reanimación de menos de 140 mg/dl, y durante la estancia en sala de hospitalización de menos de 126 mg/dl en ayunas y de menos de 180 mg/dl en el resto de controles.

Así como existen mucho estudios sobre el impacto del control estricto de la glucemia en el pronóstico durante la estancia hospitalaria en pacientes pertenecientes a otras especialidades médicas o quirúrgicas (cirugía cardíaca, neurocirugía, cirugía ortopédica, unidades médicas, etc.), existen pocos trabajos que hayan incluido a pacientes sometidos a trasplante de órganos, y en su mayoría son estudios retrospectivos y con pocos pacientes, que se han publicado en forma de pósters en congresos internacionales.

Hsaiky y colaboradores compararon un grupo retrospectivo de 50 pacientes sometidos a trasplante hepático con objetivos glucémicos de menos 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. El estudio demostró una reducción estadísticamente significativa del 15% en infecciones y del 9% en la tasa de rechazos, sin encontrar diferencias en la mortalidad.

Por otro lado, Keegan y colaboradores compararon un grupo control retrospectivo de 84 pacientes sometidos a trasplante hepático en 2003 con otro grupo de 77 pacientes sometidos a trasplante hepático en 2007, con un protocolo de control glucémico estricto. En este caso no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad ni en la tasa de deterioro de función del órgano trasplantado.

En el presente estudio se ha comparado un grupo control retrospectivo de pacientes sometidos a trasplante hepático en 2005 con objetivos glucémicos no estrictos con un régimen de insulina basado en la escala móvil; con un grupo de pacientes sometidos a trasplante hepático desde marzo de 2010 a febrero de 2011, con objetivos glucémicos más estrictos, basados en un régimen de insulina intensivo, explicado en el apartado de material y métodos.

En nuestro estudio hemos demostrado que un control estricto de la glucemia basado en un régimen de tratamiento intensivo con insulina consigue mejor control glucémico, que un control convencional basado en la escala móvil de insulina. En el grupo retrospectivo se mantuvo una glucemia media de 225,3 (54,2) mg/dl durante las primeras 48 horas y de 189,6 (45,4) mg/dl los primeros 10 días. En el grupo de estudio se consiguió una glucemia media de 160 (29,4) mg/dl las primeras 48 horas y de 141,9 (21,0) mg/dl los primeros 10 días.

Si nos centramos sólo en los pacientes con diabetes conocida, en el grupo control retrospectivo se mantuvo una glucemia media de 262 (55,2) mg/dl durante las primeras 48 horas, y de 217,5 (42,9) mg/dl los primeros 10 días. En el grupo de estudio se consiguió una glucemia media de 177,3 (32,6) mg/dl las primeras 48 horas, y de 156,1 (14,9) mg/dl los primeros 10 días.

Igualmente, si nos centramos sólo en los pacientes sin diabetes conocida, en el grupo control retrospectivo se mantuvo una glucemia media de 196,7 (32,7) mg/dl las primeras 48 horas y de 168,0 (34,4) mg/dl los primeros 10 días. En el grupo de estudio se consiguió una glucemia media de 153,0 (24,4) mg/dl las primeras 48 horas y de 135,1 (20,2) mg/dl los primeros 10 días.

Por lo tanto, podemos observar que tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos conocidos antes del trasplante, se producen hiperglucemias, si bien es cierto, que en los primeros los niveles de glucemia alcanzados son mucho mayores.

También se pone de manifiesto, que el control intensivo de la glucemia, mejora los niveles medios de glucemia tanto en los pacientes con diabetes conocida antes del trasplante, como en los pacientes sin diabetes conocida.

A pesar del control intensivo, con los objetivos menos estrictos de nuestro protocolo con respecto a otros estudios, se consiguió que el número de hipoglucemias leves y graves durante el ingreso no fuera alto, aunque como se esperaba fue mayor que en el grupo de tratamiento convencional. No obstante, existe un posible sesgo en la recogida de datos que puede infraestimar el número de hipoglucemias en el grupo de tratamiento convencional, puesto que en el grupo de estudio de 2010 la recogida de datos del número de hipoglucemias fue más activa que en el grupo control de 2005.

### **3. ESTUDIO COMPARATIVO**

#### **a. Tratamiento intensivo (2010) vs tratamiento convencional (2005)**

En nuestra serie, en el grupo de tratamiento intensivo se produjo una menor tasa de rechazo agudo del injerto, en comparación con el grupo de control convencional. En concreto, la tasa de rechazo agudo del trasplante hepático fue un 9% menor en el grupo de control estricto, que en el grupo de control convencional, y esta diferencia fue estadísticamente significativa. Estos resultados, coinciden con los resultados mostrados por el grupo de Hsaiky. El grado de rechazo agudo del injerto también fue menor en el grupo de control intensivo. Asimismo, se produjo una menor tasa de rechazo corticorresistente.

En el grupo de tratamiento intensivo el porcentaje de pacientes que no tuvo disfunción del injerto hepático tras el trasplante, fue un 24% mayor que en el grupo de tratamiento convencional. En los pacientes en los que se produjo disfunción del injerto, en el grupo de tratamiento intensivo el grado de disfunción también fue menor. Estas diferencias fueron significativas estadísticamente.

En relación con la función del injerto hepático, el índice de Quick medio en el décimo día de estancia en el hospital, fue mayor en el grupo de control intensivo de la glucemia. Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

En cuanto a la tasa de infecciones, en nuestra serie, el grupo de control intensivo presentó una tasa de infecciones un 13,4% menor que en el grupo de control convencional. Este resultado, es parecido a la reducción del 15% de infecciones que se observó en el estudio de Hsaiky. A diferencia del estudio de Hsaiky, en el nuestro, esta diferencia no llega a la significación estadística, aunque se queda muy cerca (0,055). Posiblemente, con un mayor número de pacientes la diferencia hubiera sido estadísticamente significativa. También se observó una tasa de infecciones de la herida quirúrgica un 6,8% menor en el grupo de control estricto de la glucemia, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. Por último, también se observó, que el porcentaje de pacientes que requirió cambiar la pauta de tratamiento antibiótico profiláctico inicial, fue un

15,1% menor en el grupo de control intensivo. Esta diferencia sí fue estadísticamente significativa en nuestra serie.

En nuestra serie también podemos observar que la función renal en el décimo día de estancia en el hospital, fue mejor en el grupo de control intensivo. Así, podemos observar que tanto el aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, como la función glomerular calculada mediante el índice MDRD-6 fue mayor en el grupo de control intensivo, y la diferencia fue estadísticamente significativa.

En el resto de variables de morbilidad estudiadas, si bien en el grupo de control intensivo, se observó generalmente un porcentaje algo menor, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La menor tasa en algunas de las complicaciones estudiadas, se tradujo en una hospitalización media 5 días menor en el grupo de control intensivo, aproximadamente. Esta diferencia no llegó a la significación estadística, pero se quedó próxima a ella (0,058).

En cuanto a la mortalidad intrahospitalaria, en el grupo de control intensivo fue un 3,3% menor. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, como tampoco lo fue en los estudios de Hsaiky y de Keegan. Hay que tener en cuenta, que la tasa de mortalidad intrahospitalaria es relativamente baja, lo que implica que para encontrar diferencias significativas sea necesario una población mucho mayor que la que tenemos en nuestra serie.

Debido a que nuestro estudio se basa en una comparación con un grupo de control retrospectivo, hay que tener en cuenta que algunas características basales de los pacientes pueden no estar homogéneamente distribuidas en los grupos estudiados, como lo estaría en un estudio con dos grupos randomizados. Por ello, a la hora de realizar el estudio se tuvo en cuenta una serie de posibles factores de confusión, que podrían influir en la asociación de la variable principal (control de la glucemia mediante tratamiento intensivo vs convencional) con las variables de morbilidad y mortalidad.

Las variables de confusión que se estudiaron fueron la edad, el sexo, el IMC, la existencia de eventos cardiovasculares previos (IMA o ictus), el índice de MELD antes del trasplante, la causa del trasplante, la presencia

de carcinoma en el hígado del paciente receptor, el tratamiento inmunosupresor utilizado (tacrólimus, ciclosporina, micofenolato, azatioprina, corticoides) y el número de fármacos inmunosupresores utilizados (doble vs triple terapia).

Se observó que las variables de morbilidad que estaban asociadas a algunas de estas variables de confusión, además de a la variable principal, fueron las variables infección, necesidad de cambio antibiótico, disfunción del injerto e índice de Quick.

Estas variables se sometieron a un estudio para comprobar la asociación existente entre la variable principal y la variable de morbilidad dependiente, en un modelo conjunto con el resto de variables de confusión que estuvieran asociadas a la variable de morbilidad correspondiente, como se puede ver en el apartado de resultados.

Tras este estudio, se pudo observar que las asociaciones existentes entre la variable principal (tratamiento intensivo vs convencional) y las variables de morbilidad que se veían en el estudio inicial, ya fuesen estas asociaciones significativas o con tendencia a la significación, seguían estando presentes tras el estudio de ajuste con las variables de confusión. Por lo tanto, las conclusiones extraídas del estudio inicial, se pueden mantener tras el ajuste con las variables de confusión.

## **b. Diabetes conocida pretrasplante vs no diabetes conocida pretrasplante**

Esta parte del estudio se hizo con el objetivo de comprobar en qué medida la presencia de diabetes en el paciente hospitalizado por trasplante hepático, suponía un peor pronóstico durante la hospitalización.

Para ello, comparamos las variables de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes conocida y en los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante. En el estudio comparativo utilizamos a los pacientes de las dos series de nuestro trabajo: los trasplantados durante el año 2005 y los trasplantados desde marzo de 2010 hasta febrero de 2011.

En los resultados podemos comprobar que los pacientes con diabetes tuvieron una tasa de rechazo agudo del injerto hepático un 12,5% mayor que en los pacientes no diabéticos. La tasa de rechazo corticorresistente también fue mayor en los pacientes diabéticos. El grado de rechazo agudo del injerto comprobado en la biopsia fue mayor en los pacientes con diabetes conocida antes del trasplante. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

En los pacientes diabéticos, la tasa de disfunción del órgano trasplantado fue un 19,8% mayor que en los pacientes sin diabetes conocida. Igualmente, el grado de disfunción del injerto fue mayor en los pacientes con diabetes. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

En relación con la función del órgano trasplantado, el índice de Quick medio al décimo día tras el trasplante, fue significativamente menor en los pacientes con diabetes.

En cuanto a las variables en relación con infecciones, se puede observar que los pacientes con diabetes presentaron una tasa de infecciones un 11,8% mayor que los pacientes sin diabetes, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En los pacientes con diabetes conocida, la tasa de infección de herida quirúrgica fue un 15,6% mayor que en los pacientes sin diabetes, y esta diferencia fue estadísticamente significativa. También se puede observar que en los pacientes con diabetes hubo una tasa de sepsis grave un 6,4% mayor que en los pacientes sin diabetes. Esta

diferencia no alcanzó la significación estadística, pero se quedó próxima de la significación (0,053). Por último, el porcentaje de pacientes que requirió cambio de la pauta antibiótica profiláctica inicial fue mayor en los diabéticos, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

La tasa de complicaciones cardiovasculares fue mayor en los pacientes diabéticos. En concreto, los pacientes con diabetes conocida tuvieron un porcentaje de ictus hemorrágico un 4,4% mayor que los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante. Esta diferencia fue significativa. En ninguno de los dos grupos se produjo infartos de miocardio o ictus isquémicos.

También se puede observar que la función renal al décimo día del trasplante fue menor en los pacientes diabéticos. En concreto, el aclaramiento de creatinina medio calculado por la fórmula de Cockcroft-Gault y la función glomerular media calculada por el índice MDRD-6 fueron significativamente menores en los pacientes con diabetes conocida.

Los pacientes con diabetes conocida también requirieron en más ocasiones ventilación mecánica durante más de 24 horas y, asimismo, el tiempo medio de ventilación mecánica fue significativamente mayor en los pacientes con diabetes conocida.

En cuanto a la mortalidad, no se produjo una diferencia significativa en los pacientes con diabetes respecto a los pacientes sin diabetes significativa. Como ya hemos comentado en el punto anterior, la tasa de mortalidad general fue relativamente baja, por lo que el número de casos necesarios para alcanzar significación estadística debería ser mucho mayor que el que tenemos en el presente estudio.

Al ajustar por las variables de confusión, se mantuvo la asociación estudiada en el análisis inicial con todas las variables de morbilidad, excepto con la variable disfunción del injerto. Al estudiar la variable dependiente disfunción del injerto, con las variables independientes diabetes y causa del trasplante hepático en un modelo conjunto, la variable diabetes perdió su significación. Hay que tener en cuenta que el modelo utilizado fue una regresión logística multinominal, pues la variable dependiente disfunción del injerto era una variable de respuesta múltiple, y este tipo de regresión siempre es más complicado de interpretar. En todo caso, las variables de rechazo del injerto y el resto de variables en relación

con la función hepática no se vieron modificadas por las variables de confusión.

### **c. Tratamiento intensivo (2010) vs tratamiento convencional (2005) en pacientes con diabetes conocida pretrasplante**

Se ha comprobado que el control glucémico estricto mediante tratamiento intensivo parece mejorar el pronóstico intrahospitalario en los pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático. Esta parte del estudio y la siguiente se hizo para comprobar si tanto los pacientes diabéticos como los no diabéticos conocidos antes del trasplante se benefician del mismo modo de este tipo de control glucémico.

Primero se comprobó el impacto del control glucémico estricto en los pacientes con diabetes conocida sometidos a trasplante hepático.

En los resultados podemos comprobar que los pacientes diabéticos con control glucémico estricto presentaron una tasa de rechazo agudo del injerto un 19,6% menor que los pacientes diabéticos bajo control glucémico convencional. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. La tasa de rechazo agudo corticorresistente también fue menor, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En el grupo de pacientes diabéticos sometidos a control estricto de la glucemia se produjo una tasa de disfunción del injerto un 48,9% menor que en los pacientes diabéticos sometidos a control convencional de la glucemia. Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

El índice de Quick medio en el décimo día tras el trasplante, también fue mayor en el grupo de diabéticos con control estricto de la glucemia, pero la diferencia no fue significativa estadísticamente.

En cuanto a las infecciones, en el grupo de diabéticos sometidos a control glucémico estricto se observó una tasa de infecciones un 14,1% menor, pero la diferencia no fue significativa. Hay que tener en cuenta que al estudiar sólo a los diabéticos en este apartado, el número de casos se reducen con respecto a la primera parte del estudio y, por lo tanto, es necesario mayores diferencias entre los grupos para que las diferencias sean estadísticamente significativas.

En el grupo de control estricto de la glucemia se observó una tasa de infección de la herida quirúrgica un 17,6% menor que en el grupo de control convencional. La diferencia no llegó a la significación estadística, pero estuvo cerca de alcanzarla (0,052).

En cuanto a la sepsis grave, en el grupo de diabéticos sometidos a tratamiento intensivo se produjo una tasa un 1,9% mayor que en los diabéticos sometidos a tratamiento convencional, pero la diferencia estuvo muy lejos de la significación estadística (0,787) y estadísticamente se considera que la diferencia puede ser atribuida al azar.

Por último se observó que un 18,1% menos de pacientes requirió cambio de la pauta antibiótica profiláctica inicial en el grupo de control estricto, pero la diferencia no fue significativa.

En cuanto a las complicaciones cardiovasculares, se puede observar que los pacientes diabéticos con control glucémico menos estricto presentaron una tasa de ictus hemorrágico un 7,9% mayor, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En lo que respecta a la función renal, los pacientes diabéticos sometidos a control estricto de la glucemia presentaron mayores índices de aclaramiento de la creatinina (Cockroft) y de función glomerular (MDRD-6) en el décimo día tras el trasplante. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

En el resto de variables de morbilidad estudiadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas

Como media, en nuestra serie, el grupo de diabéticos con control estricto de glucemia estuvo 1,2 días menos hospitalizados, pero la diferencia no fue significativa.

En nuestra serie, en el grupo de diabéticos sometidos a control glucémico estricto no se produjo ningún fallecimiento durante la estancia en el hospital. En el grupo de diabéticos sometidos a control glucémico convencional se produjo una tasa de mortalidad del 7,9%. En cambio, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Al ajustar con las variables de confusión, se observa que la asociación del tratamiento (intensivo vs convencional) con la infección en los pacientes diabéticos, pierde significación estadística.

En el resto de variables, tras ajustar con las variables de confusión, no se modifica la significación estadística del estudio inicial.

#### **d. Tratamiento intensivo (2010) vs tratamiento convencional (2005) en pacientes sin diabetes conocida pretrasplante**

Como se puede observar, en el estudio comparativo del tratamiento intensivo vs convencional en los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante, sólo se encontraron diferencias significativas en las variables índice de Quick, índice de Cockcroft-Gault e índice MDRD-6, que fueron mayores en los pacientes bajo tratamiento intensivo; y en los días de hospitalización, que fueron menores en el grupo de tratamiento intensivo.

En el resto de variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

En nuestra serie, se aprecia cierta mejoría en las variables en relación con el rechazo y disfunción del órgano en el grupo de pacientes sometidos a tratamiento intensivo, pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

Como se pudo observar en el apartado b, la tasa de complicaciones general es menor en los pacientes no diabéticos, por lo que para encontrar diferencias en el estudio estadístico es necesario mayor número de pacientes.

En todo caso, tras ajustar con las variables de confusión, las asociaciones con las variables de morbilidad que sí que fueron significativas, no se modificaron.

#### **4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La muestra de pacientes de nuestro estudio no es muy numerosa en comparación con otros estudios basados en el impacto del control glucémico intrahospitalario. Sin embargo, es el estudio con mayor muestra de pacientes que se ha realizado sobre el impacto del control glucémico centrado en pacientes sometidos a trasplante hepático.

El grupo control con el que se compara en grupo de estudio, es una serie retrospectiva, por lo que pueden existir características en los pacientes que no estén homogéneamente distribuidas en ambos grupos. Estas variables pueden actuar como variables de confusión. Para intentar subsanar este posible sesgo, en el diseño del estudio se tuvo en cuenta una serie de variables que podían actuar como variables de confusión. Tras el estudio inicial, se ajustaron las variables principales y dependientes, con las posibles variables de confusión usando modelos de regresión logística binaria, multinominal o de regresión lineal, según el tipo de variable dependiente. A pesar de ello, como en todos los estudios de este tipo, puede haber características que no se hayan tenido en cuenta y que puedan haber actuado como variables de confusión.

## **VII. CONCLUSIONES**

1. La prevalencia de diabetes en los pacientes sometidos a trasplante hepático es elevada.
2. Los pacientes con diabetes conocida antes del trasplante, presentan una mayor tasa de complicaciones durante la estancia en el hospital tras el trasplante hepático, destacando una mayor tasa de rechazo agudo del injerto, una mayor tasa de infección de la herida quirúrgica, un mayor porcentaje de ictus hemorrágicos, y una peor función renal.
3. El tratamiento intensivo con insulina mejora la glucemia media de los pacientes durante la estancia hospitalaria con respecto al tratamiento convencional basado en la escala móvil de insulina.
4. El control glucémico estricto basado en un régimen de tratamiento intensivo con insulina mejora la morbilidad intrahospitalaria con respecto al control glucémico menos estricto basado en un régimen de escala móvil de insulina, destacando una menor tasa de rechazo agudo del injerto, y una mejor función renal, y una tendencia a presentar menor tasa de infecciones y de infecciones de la herida quirúrgica.
5. El beneficio del control glucémico estricto parece ser mayor en los pacientes con diabetes conocida, que en los pacientes sin diabetes conocida antes del trasplante.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. De Fronzo RA et al. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3<sup>rd</sup> edition. Chichester: John Wiley. 2004.
2. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*.2004;27(2):553-591
3. Ahmann A. Comprehensive management of the hospitalized patient with diabetes. *Endocrinologist*.1998;8:250
4. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med*.1995;98:75-84
5. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*.2001;15:533-551
6. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*.2001;17(1):107-124
7. 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
8. Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke.*Arch Neurol*.1985;42(7):661-663
9. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systemic overview.*Lancet*.2000(9206);355:773-778
10. 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(19):1359-1367
11. 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 Eng J Med*.2006;354(5):449-461.
12. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Herllman A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruending M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P,

- Kuhn E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Eng J Med.*2008;358(2):125-139
- 13.NICE-SUGAR study investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Eng J Med.* 2009;360(13):1283-1297
  - 14.Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal 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.
  - 15.Thomas MC, Mathew TH, Russ GR, Rao MM. Perioperative hyperglycemia and increased allograft rejection in patients with diabetes. *Kid Int.* 2000
  - 16.Thomas MC, Moran J, Mathew TH, Russ GR, Rao MM. Early peri-operative hyperglycemia and renal allograft rejection in patients without diabetes. *BMC Nephrol.*2001;1:1
  - 17.Ganji MR, Charkhchian M, Hakemi M, Nederi GH, Solymanian T, Saddadi F, Amini M, Najafi I. Association of hyperglycemia on allograft function in the early period after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(4):852-854
  - 18.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
  - 19.Hsaiky LM, Bajjoka IE, Patel D, Aboulijoud MS. Postoperative use of intense therapy in liver transplant recipients. *Am J Transplant.*2008;8(S2):260
  - 20.Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res.* 2007;140(2):227-233
  - 21.Park C, Hsu C, Neelakanta 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(7):1031-1036
  - 22.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(7):2617-2624

23. Merino Torres JF et al. Manual de atención al diabético hospitalizado. 1ª edición. ISBN 9788469277010
24. Snover D, Freese D, Sharp H, Bloomer J, Najarian J, Ascher N. Liver allograft rejection: an analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:1-10
25. International Diabetes Federation: [www.idf.org](http://www.idf.org)
26. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup> ed. México DF: Mc-Graw Hill Interamericana Editores; 2006
27. Muller 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
28. 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
29. 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
30. Kruszynska Y, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin insensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology*. 1991;14(1):103-111.
31. Johnston DG, Albert KG, Faber OK, Binder C. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: diminished degradation or hypersecretion? *Lancet*. 1977;1(8001):10-13
32. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol*. 1989;8(1):107-114
33. Shmueli E, Record CO, Alberti KGMM. Liver disease, carbohydrate metabolism and diabetes. *Clin Endocrinol Metab*. 1992;6:719-744
34. 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(10):749-758
35. De Fronzo RA et al. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3<sup>rd</sup> edition. Chichester: John Wiley. 2004.
36. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes

- mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med.*1993;329(14):977-986
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom 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

## **IX. ANEXOS**

### **ANEXO 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. Alfafetoproteína 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
  
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
  
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

## ANEXO 2:

### 1. INMUNOSUPRESIÓN: PAUTA DE INDUCCIÓN

#### a. EN GENERAL

- i. Triple terapia (ciclosporina o tacrólimus + esteroides + azatioprina): En cirrosis autoinmunes, CPE y hepatitis fulminantes en < 45 años.
- ii. Doble terapia (ciclosporina o tacrólimus + esteroides): En el resto.

Se elegirá la inmunosupresión principal de forma aleatoria según NHC, las pares con ciclosporina y las impares con tacrólimus.

Se iniciará 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.

#### b. EXCEPCIONES

- i. Mujeres jóvenes (<45 años): se realizará con tacrólimus.
- ii. Diabéticos: pauta doble sin esteroides inclusive durante la fase anhepática. Pauta con micofenolato y ciclosporina.
- iii. VHC: randomizar entre micofenolato y esteroides según mes de nacimiento los pares con micofenolato y los impares con esteroides. Los anticalcineurínicos se seguirán randomizando por NHC.
- iv. HCC con criterios expandidos de la pieza: iniciar al mes, tratamiento con sirulimus (Rapamune®) o everolimus (Certican®), reduciendo anticalcineurínicos y suprimiendo el tercer inmunosupresor.

#### c. MANEJO EN INSUFICIENCIA RENAL

- i. En insuficiencia renal pretrasplante (Creatinina > 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 sirulimus o everolimus.

- ii. En insuficiencia renal postrasplante (elevación de creatinina más del 50% del valor basal o diuresis postrasplante < 50 ml/h durante 12 horas): la misma pauta que en insuficiencia renal pretrasplante.
- iii. 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.

#### d. MEDICACIÓN INMUNOSUPRESORA

- i. METILPREDNISOLONA: 10 mg/kg durante la fase anhepática, excepto en diabéticos, y seguir con dosis de 20 mg/día.
- ii. CICLOSPORINA A: 10 mg/kg/día (15 mg en pacientes con Kehr) hasta conseguir niveles entre 250-350 ng/ml en el primer mes repartido en dos dosis.
- iii. TACROLIMUS: 0,1 mg/kg/día, repartido en dos dosis hasta conseguir niveles entre 5-15 ng/ml el primer mes.
- iv. MOFETIL MICOFENOLATO: 1g/12 h y, en caso de intolerancia digestiva, 0,5 g/6 h.
- v. AZATIOPRINA: 1-2 mg/kg/día en una dosis única. No iniciarlo con recuento leucocitario < 2000, o recuento plaquetar < 30000.
- vi. BASILIXIMAB: 20 mg el día 0 en bolus (en las 6 primeras horas tras el trasplante) y 20 mg el día + 4.
- vii. SIRULIMUS: 5 mg/día vía oral una sola vez al día, hasta conseguir niveles entre 4-11 ng/ml.  
Contraindicado en insuficiencia renal con proteinuria y toxicidad hematológica.
- viii. EVEROLIMUS: empezar con 0,75 mg/12 h hasta conseguir niveles entre 3-8 ng/ml. Contraindicado en insuficiencia renal con proteinuria y toxicidad hematológica.

- ix. ALPROSTADIL: sólo en casos de disfunción inicial del injerto, que no mejore espontáneamente en los primeros controles (al menos tres controles analíticos).

## 2. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

- a. Norfloxacin 1 comp 400 mg cada 24 h por sonda nasogástrica.
- b. Amoxicilina-Ac. 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.

## 3. PROFILAXIS CMV

- a. PROFILAXIS UNIVERSAL (si donante CMV+/receptor CMV-) ganciclovir 5 mg/kg/24 h i.v., ajustando la dosis según función renal, y pasar a oral con valganciclovir 900 mg/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 > 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.

## 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  $\geq 3$

factores), en los casos de riesgo elevado, cuando cumplan al menos 2 de los siguientes criterios:

- i. Creatinina > 2,0 mg/dl
- ii. Apertura de tubo digestivo o hepaticoyeyunostomía
- iii. Utilización perioperatoria de >40 unidades de hemoderivados (en las primeras 24 horas desde el inicio de la intervención).
- iv. Estancia hospitalaria previa en UCI.
- v. Estancia postoperatoria en reanimación > 7 días.
- vi. Reintervención, durante su estancia hospitalaria.
- vii. 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:
  - i. Retrasplante, salvo el retrasplante urgente (antes del 7º día).
  - ii. Disfunción inicial del injerto grave (GPT>2000 U/I y Quick < 40%) que no se normalice al quinto día.
  - iii. Insuficiencia renal con necesidad de diálisis o ultrafiltrado continuo.

## 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+/RECEPTOR HBCAC Y HBSAC-: pauta con lamivudina 100 mg/día, en cuanto inicie ingesta oral.