



## Trabajo Fin de Grado

Enfermedad hepática grasa no alcohólica tras el trasplante hepático: evolución de la enfermedad y supervivencia

Non alcoholic fatty liver disease after liver transplant: evolution of the disease and survival

Autor/es

Cristina Borao Laguna

Director/es

Trinidad Serrano Aulló

Facultad de Medicina

Promoción 2012-2018

**AGRADECIMIENTOS:**

*Al servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, y en especial a la doctora Trinidad Serrano por darme la oportunidad de realizar mi primer trabajo de investigación; por su amabilidad, profesionalidad y disponibilidad en todo momento.*

*A mi compañero Javier Gorospe, por formar juntos un gran equipo en la recogida de los datos.*

# ÍNDICE

<b>1. Resumen .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Introducción .....</b>	<b>6</b>
2.1.- Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) definición y factores asociados	
2.2- Prevalencia, historia natural y evolución de la EHGNA	
2.3- EHGNA tras el trasplante hepático	
<b>3. Hipótesis .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Objetivos .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Material y métodos .....</b>	<b>15</b>
5.1. – Diseño del estudio	
5.2. – Población a estudio	
5.3. – Variables a estudio	
5.4. – Desarrollo del estudio	
5.5. – Análisis estadístico	
<b>6. Resultados .....</b>	<b>19</b>
6.1.- Datos demográficos y características clínicas de la muestra	
6.2.- Diagnóstico y estadiaje de la EHGNA	
6.3.- Asociación de la EHGNA con eventos cardiovasculares, neoplasias de novo y otras complicaciones	
6.4.- Análisis de la supervivencia	
<b>7. Discusión.....</b>	<b>26</b>
7.1.- Limitaciones	
<b>8. Conclusiones .....</b>	<b>29</b>
<b>9. Bibliografía .....</b>	<b>30</b>

## 1. RESUMEN:

**Introducción:** Aunque la prevalencia tras el trasplante es frecuente, la evolución de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) post-trasplante es poco conocida.

**Objetivos:** Analizar la progresión y supervivencia de los pacientes con EHGNA tras el trasplante hepático, así como la asociación entre EHGNA y las comorbilidades que puedan influir en su supervivencia.

**Material y métodos:** Se diseñó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo incluyendo los pacientes transplantados hepáticos (TH) entre 2008 y 2017. Los datos se extrajeron de la H<sup>a</sup> clínica electrónica y en papel. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el test Chi-Cuadrado y t de Student. Para analizar normalidad de las variables se usó el test de Kolmogorov-Smirnov. Para estimar los Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza (IC 95%) se realizó regresión logística. Para valorar la supervivencia de los pacientes se utilizaron las gráficas Kaplan-Meier y el método Long-Rank.

**Resultados:** El 47,5% de los pacientes con EHGNA post-TH presentan índices altos de fibrosis. La presencia de EHGNA se asocia de manera estadísticamente significativa con la aparición de evento cardiovascular (ECV) posterior al trasplante; p=0,002, OR= 6,871 IC95% (1,809-26,091). La presencia de EHGNA post-TH es un factor de riesgo independiente que multiplica por 12 el riesgo de padecer un evento cardiovascular; OR: 12,560 95%IC (2,43-64,308); p=0,002, al igual que la edad; OR= 1,192 IC 95% (1,058-1343), p= 0,004. No se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes con EHGNA post-TH y los que no la presentaban (p=0,124).

**Conclusiones:** Una parte importante de personas con EHGNA post-TH desarrollan fibrosis avanzada. La presencia de EHGNA junto con la edad son factores independientes asociados con el desarrollo de evento cardiovascular tras el trasplante hepático. Las personas post-trasplantadas con EHGNA tienen 12 veces mayor riesgo de presentar un evento cardiovascular. Sin embargo, no existen diferencias en la supervivencia a medio plazo.

*Palabras clave: enfermedad hepática grasa no alcohólica, trasplante hepático, fibrosis avanzada, evento cardiovascular, supervivencia.*

*EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica; TH: trasplante hepático; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; VHC: virus hepatitis C; ECV: evento cardiovascular; OR: Odds Ratio.*

## 1. ABSTRACT:

**Background:** Although prevalence of NAFLD is frequent nowadays, the evolution of the disease after liver transplant is little known.

**Aims:** The investigation of the progression and survival of patients with NAFLD after liver transplant, as well as the association between NAFLD and comorbidities that may influence their survival.

**Methods:** We performed a retrospective, observational and descriptive study, including liver transplant (TH) patients between 2008 and 2017. Data were extracted from electronic and paper H<sup>a</sup> clínica. Data analysis was carried out using Chi square and t Student tests. To analyze the normality of variables, Kolmogorov-Smirnov test was used. To estimate Odds Ratio and confidence intervals (95% CI) logistic regression was performed. To assess the survival, Kaplan-Meier charts and long-rank test were used.

**Results:** 47,5% of the patients with post-HT NAFLD have high rates of fibrosis. NAFLD is associated with developing a cardiovascular event;  $p=0,002$ ,  $OR= 6,871$  IC95% (1,809-26,091). NAFLD after liver transplant increase 12 times the risk of having a cardiovascular event;  $OR: 12,560$  95%IC (2,43-64,308);  $p=0,002$ . The advanced age is another factor that is related to cardiovascular events;  $OR= 1,192$  IC 95% (1,058-1343),  $p= 0,004$ . There were no significant differences in survival between patients with post-HT NAFLD and those who did not have it ( $p = 0.124$ ).

**Conclusions:** An important number of people with NAFLD develop advanced fibrosis after liver transplant. The presence of NAFLD and advanced age are independent factors that increase the risk of developing a cardiovascular event. Post- transplant individuals with NAFLD have a 12-fold increase risk of having a cardiovascular event in their follow-up. Nevertheless there are not differences on survival in the medium term.

**Keywords:** *non alcoholic fatty liver disease, non alcoholic steatohepatitis, liver transplant, cardiovascular event, diabetes mellitus.*

**NAFLD:** *Non alcoholic fatty liver disease; TH: liver transplant; DM: diabetes mellitus; HTA: high blood pressure ; VHC: hepatitis C virus ; ECV: cardiovascular event; OR: Odds ratio.*

## 2. INTRODUCCIÓN:

### 2.1 ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA (EHGNA) DEFINICIÓN Y FACTORES ASOCIADOS

La esteatosis hepática no alcohólica constituye el acúmulo de >5% de lípidos en el tejido hepático en ausencia de otras enfermedades que lo puedan explicar (virus de la hepatitis C (VHC), enfermedad hepática alcohólica, etc.)(1).

La esteatohepatitis supone el depósito lipídico hepático acompañado de inflamación de este tejido con/sin fibrosis (2).

La esteatohepatitis se considera un estadio más avanzado de esta patología, en la que se produce daño del tejido hepático por la inflamación con aumento de transaminasas. Diferentes estudios consideran que la evolución de esteatosis a esteatohepatitis se lleva a cabo en aproximadamente un 25% de los pacientes (3). La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) agrupa a estas dos entidades.

El diagnóstico de esteatosis se puede llevar a cabo de diversas formas. La más extendida actualmente en nuestro medio es mediante la realización de una ecografía hepática. La ecografía se considera positiva si el parénquima hepático presenta hipereogenicidad en comparación con la corteza renal y/o atenuación o pérdida de definición de estructuras profundas (diafragma, vasos sanguíneos, segmentos posteriores hepáticos). Sin embargo, entre sus desventajas se encuentra el ser observador dependiente (4). Otros métodos más fiables son la realización de una resonancia magnética o una biopsia, cuya desventaja es la disponibilidad en la primera, la invasividad en la segunda y el mayor coste que ambas conllevan. El diagnóstico mediante biopsia, se considera positivo si encontramos: grado I = 5 - 30%; II= 30-60%; III= > 60%. Para el diagnóstico de esteatohepatitis es necesario demostrar la inflamación asociada. Podemos basarnos igualmente en la realización de una biopsia, o en el uso de unas escalas predictoras como puede ser el NAFLD score (5). Estas escalas nos orientan sobre la probabilidad de que un sujeto pueda tener fibrosis o no y se basan en la alteración de una serie de valores como la elevación de las transaminasas hepáticas, el descenso de los valores de plaquetas o albúmina, la presencia de resistencia a la insulina y el índice de masa corporal (IMC) (6).

La EHGNA ha sido considerada como una combinación de factores genéticos, demográficos, clínicos y ambientales. Se la ha asociado a la edad, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM

tipo 2) y al síndrome metabólico (7). Sin embargo, estudios recientes parecen indicar que hay muchos otros factores que pueden influir en el desarrollo de esta patología.

No solo la DM tipo 2 es causa de EHGNA, sino también la resistencia a la insulina sin diabetes puede suponer un factor de riesgo para su desarrollo. Diversos estudios han demostrado que la resistencia a la insulina tiene un papel esencial en su patogénesis. Se ha estimado que la prevalencia de DM tipo 2 en los pacientes que padecen esteatosis alcanza el 75% (7). Pero no es solo causa de esta patología, sino que también es consecuencia. Se ha demostrado que aquellos afectos de esteatosis severa, esteatohepatitis y/o fibrosis desarrollan más frecuentemente DM tipo 2.

Históricamente se ha dado mucha importancia a la presencia de obesidad en estas personas. Sin embargo, la esteatosis no está tan relacionada con el IMC per se, sino con la disfunción del tejido adiposo que se produce en los pacientes obesos.

Otros factores importantes en su desarrollo son la dislipemia, la hipertensión arterial (HTA), o la obesidad abdominal. Todos ellos son los responsables del denominado síndrome metabólico. La edad avanzada, el sexo masculino (los estrógenos protegerían a las mujeres hasta la menopausia), las alteraciones hormonales (hipotiroidismo, hipogonadismo, síndrome de ovario poliquístico, etc.) que conllevan a su vez a una alteración del metabolismo lipídico son otros factores que se han asociado a su desarrollo (8).

Los estudios más novedosos confirman la relación entre diferentes polimorfismos en diversos genes, la alteración de la flora intestinal, la ingesta excesiva de determinados azúcares como la fructosa o la deprivación de sueño como mecanismos que podrían favorecerla.

La flora intestinal alterada se ha descrito como una fuente de resistencia a la insulina y de cambios en el tejido hepático, que conlleva a una inflamación crónica con posterior desarrollo de esteatohepatitis. La ingesta excesiva de azúcares como la fructosa favorece la lipogénesis de novo y desencadena una respuesta inflamatoria con apoptosis de los hepatocitos. La deprivación de sueño aumenta las concentraciones de IL-6 y TNF  $\alpha$  en plasma, así como alteraciones en la glándula pineal, que favorecen la lipólisis y depósito de ácidos grasos en diferentes tejidos (1).

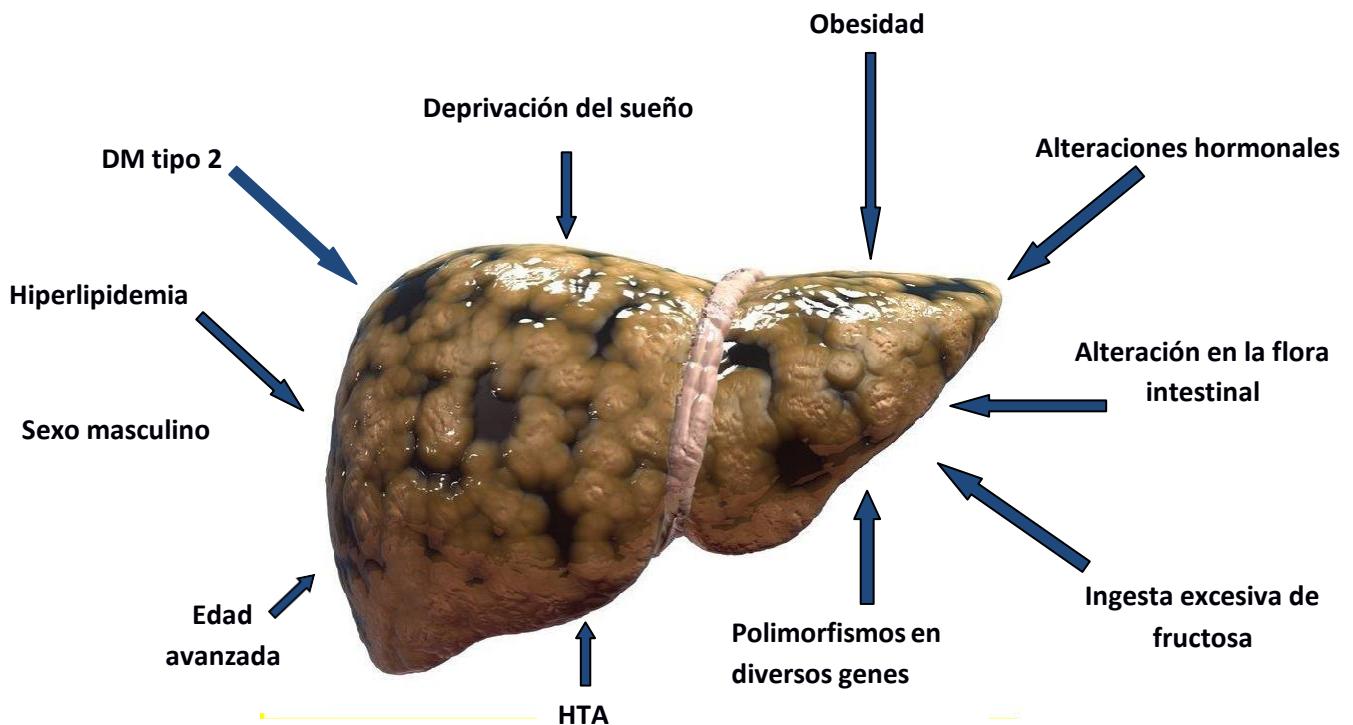


Figura 1. Factores de riesgo asociados al desarrollo de EHGNA

## 2.2 PREVALENCIA, HISTORIA NATURAL Y EVOLUCIÓN DE LA EHGNA

Los datos respecto a la prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica varían en función de la población estudiada (sexo, raza, comorbilidades), de las diferencias geográficas y de los métodos diagnósticos utilizados. La mayoría de los datos de prevalencia provienen de estudios que han utilizado técnicas no invasivas. En Europa, la prevalencia estimada es del 25% en población adulta y actualmente representa la enfermedad hepática crónica más frecuente en los países occidentales. Esta cifra es global y se incrementa en la población con factores de riesgo, en especial el síndrome metabólico y sus componentes (7).

Esta patología se ha considerado una enfermedad multisistémica como se va a exponer a continuación. Además de ser una causa de inflamación crónica del tejido hepático que continuada, puede desembocar en el desarrollo de fibrosis y cirrosis hepática, y finalmente fallo del órgano, se la ha relacionado con el desarrollo de diferentes tumores y descrito como posible factor de riesgo cardiovascular (3).

La esteatosis sin inflamación no conlleva la aparición de fibrosis, pero aproximadamente el 25% de personas con EHGNA tienen asociada inflamación crónica a nivel hepático que condiciona la aparición de fibrosis. Hay estudios que elevan este porcentaje hasta un 30 e incluso un 40%. De los que desarrollan esteatohepatitis, acaba por sufrir cirrosis hepática un

40-50%. Como último estadio, muchos de ellos padecen finalmente un hepatocarcinoma. Por otra parte, se ha visto que el desarrollo de este tumor no se produce solo en los pacientes que desarrollan cirrosis, sino que la esteatohepatitis constituye en sí misma un factor de riesgo independiente para el desarrollo de este tumor hepático.

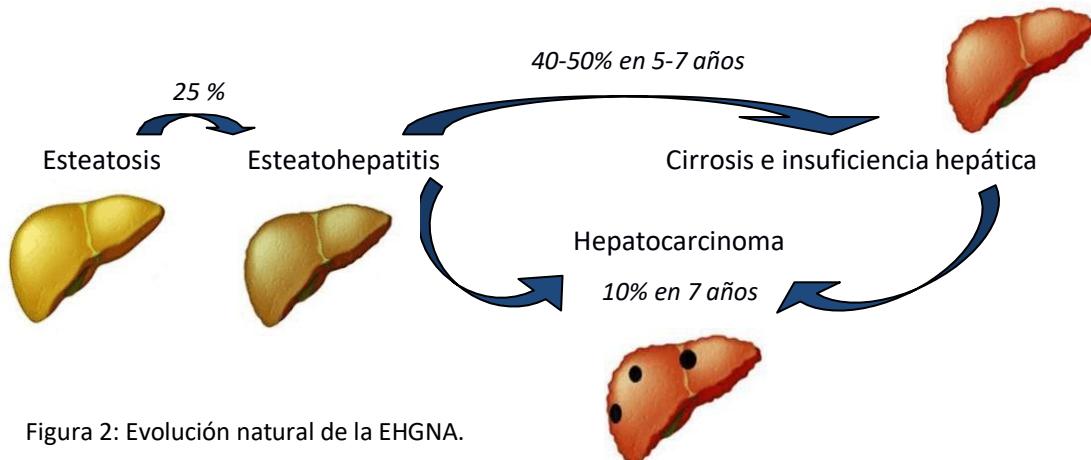


Figura 2: Evolución natural de la EHGNA.

La EHGNA no solo constituiría un factor de riesgo para hepatocarcinoma, sino que también supondría un factor de riesgo cardiovascular. Se ha demostrado que independientemente de la obesidad, la DM tipo 2 o la hipercolesterolemia; las personas afectas están expuestas a un mayor riesgo de morbimortalidad por alguna enfermedad cardiovascular. La explicación encontrada reside en que el depósito de lípidos, al igual que se acumula en el tejido hepático lo puede hacer en las arterias y en el tejido miocárdico. Este depósito en el miocardio produce una disfunción de la mecánica del corazón, que conlleva a un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca diastólica (3).

Cabe destacar que estas alteraciones cardiacas se desarrollarían incluso antes del inicio de síntomas derivados de la fibrosis, e incluso más precozmente de la aparición de la cirrosis hepática.

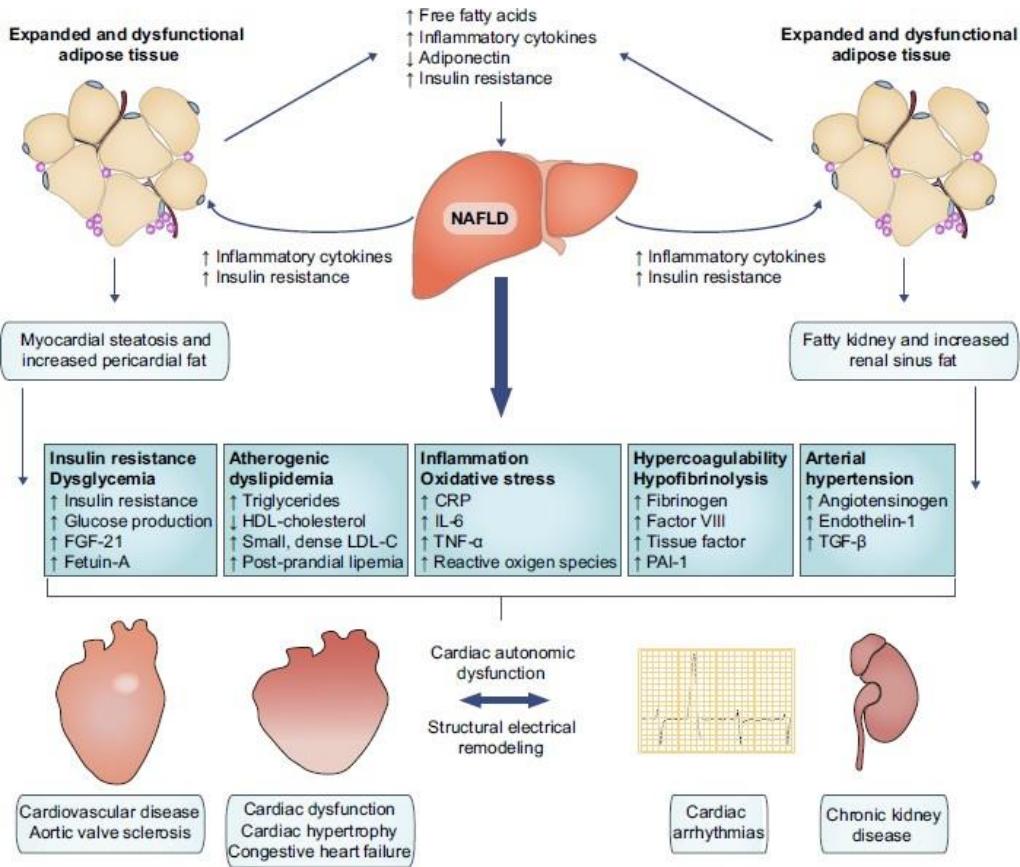


Figura 3: Mecanismo por el que la EHGNA incrementa el riesgo cardiovascular. Byrne CD, Targher G. Review NAFLD : A multisystem disease. *Journal Of Hepatology*. 2015; 62: 47-64 (3).

Por todo ello la supervivencia de los pacientes con EHGNA viene condicionada por la comorbilidad asociada. La principal causa de muerte en estos pacientes es la enfermedad coronaria seguida de neoplasias extrahepáticas y de enfermedad hepática.

### 2.3. EHGNA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Actualmente la EHGNA representa una causa frecuente de trasplante hepático en los países occidentales suponiendo el 20-30% de las indicaciones pero, su prevalencia se está incrementando y se estima que alrededor de 2030 podría suponer la primera causa de este trasplante. Sin embargo, en España esta enfermedad supone, en la actualidad, únicamente el 5-10% de las indicaciones de trasplante de hígado (TH), aunque probablemente se producirá un incremento de esta cifra en el futuro próximo ya que se ha producido a su vez un aumento

importante en la prevalencia de síndrome metabólico y EHGNA en los últimos años en nuestro país.

La aparición de EHGNA después del trasplante está poco estudiada y los datos de los que disponemos se basan sobre todo en series americanas donde factores como la obesidad o la diabetes son más prevalentes que en nuestro medio. Dumortier et al (2,9), describen en torno a un 30% de prevalencia y se presenta, tanto en pacientes que ya tenían EHGNA antes del trasplante (EHGNA recurrente) como en pacientes que no (EHGNA “*de novo*”) (10).

En cuanto a los factores relacionados con la aparición de EHGNA tras el TH se han descrito factores dependientes del donante como del receptor (11). Entre aquellos que dependen del donante, parece que la presencia de esteatosis en el injerto incrementa el riesgo de padecer esta enfermedad tras el trasplante. Entre aquellos dependientes del receptor se encuentran el diagnóstico pre-trasplante de cirrosis de causa alcohólica, el diagnóstico pre-trasplante de cirrosis por VHC, la DM tipo 2, la obesidad, la hiperlipidemia, la HTA, y los regímenes inmunosupresores basados sobre todo en esteroides (12,13,14,15).

De entre todos los factores nombrados anteriormente, se ha demostrado que tanto la esteatosis en el hígado del donante como el diagnóstico pre-trasplante de cirrosis alcohólica en el receptor, son factores independientes para el desarrollo de esteatosis de novo en el injerto hepático (10).

Se cree que la cirrosis alcohólica que motivó el trasplante se mantiene como factor de riesgo de por vida, aunque la persona haya dejado de consumir alcohol después del trasplante. Se ha comprobado que las personas que durante largo período de tiempo consumieron alcohol, son más propensas a desarrollar a su vez síndrome metabólico, cuyos constituyentes son factores de riesgo per se para el desarrollo de EHGNA.

El período de tiempo necesario para el desarrollo de esta patología varía un poco en función de si se produce de novo, o es recidivante, pero en todos los casos es necesario un tiempo de evolución prolongado (2,8).

En cuanto a su evolución y su repercusión en la función del injerto hepático a medio y largo plazo, hay muy pocos trabajos que la analicen. Según algunos autores (9) existen diferencias en los pacientes que la desarrollan de novo y en las que se produce una recidiva tras el TH. La diferencia entre ambos grupos se limita a una mayor incidencia de DM tipo 2 en los pacientes con EHGNA recurrente y de fibrosis a los 5 años de evolución. Sin embargo, según datos recientes, la progresión de la fibrosis parece algo más lenta que en pacientes con enfermedad

por alcohol. La causa más frecuente de muerte, en estos pacientes, es la enfermedad cardiovascular, seguida de la enfermedad neoplásica y las infecciones. Solo el 9% de los fallecimientos es debido a cirrosis en el injerto hepático. Otros estudios encuentran datos diferentes y describen como los pacientes con EHGNA que han sido sometidas a trasplante desarrollan de forma más precoz, de carácter más agresivo e irreversible que los no trasplantados (10).

Todos los estudios mencionados han sido realizados fundamentalmente en el mundo anglosajón donde los hábitos de vida, alimentación y por ende prevalencia de EHGNA difieren de los existentes en nuestro medio. Por todo ello, es importante realizar estudios en nuestro medio que analicen la evolución, la historia natural de la EHGNA y su comorbilidad asociada, así como la repercusión de ésta en la supervivencia.

### **3. HIPÓTESIS**

La evolución de la EHGNA desarrollada tras el TH podría ser más agresiva de lo descrito en la población general. Además teniendo en cuenta que se asocia a una mayor incidencia de neoplasias y comparte factores con las enfermedades cardiovasculares, la supervivencia de estos pacientes podría estar disminuida con respecto a los que no desarrollan EHGNA.

#### **4. OBJETIVOS**

- Analizar la progresión de la enfermedad hepática en los pacientes que han desarrollado EHGNA tras el trasplante hepático.
- Analizar la supervivencia de los pacientes que han desarrollado EHGNA tras el trasplante hepático.
- Estudiar la asociación de EHGNA tras el trasplante hepático y las comorbilidades que pueden influir en la supervivencia de estos pacientes como son los eventos cardiovasculares y las neoplasias de novo.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS:

### 5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo incluyendo los pacientes sometidos a TH desde enero de 2008 hasta el 30 de abril de 2017.

Los datos de los pacientes se extrajeron de la H<sup>a</sup> Clínica electrónica y en algunos casos de la historia en papel.

La identificación de pacientes se realizó a partir de una base de datos de Trasplante Hepático del Servicio de Aparato Digestivo. Se recogieron datos epidemiológicos y de filiación, analíticos, informes de pruebas radiológicas, informes anatomo-patológicos e informes de alta del servicio de urgencias y de hospitalización.

### 5.2. POBLACIÓN A ESTUDIO:

#### • CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes transplantados hepáticos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa desde enero de 2008 hasta abril de 2017.

#### • CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con seguimiento menor a un año.
- Ausencia de pruebas de imagen o histológicas que demuestren o excluyan la presencia de EHGNA.

### 5.3. VARIABLES A ESTUDIO:

#### • PRE-TRASPLANTE:

- a) Edad: variable cuantitativa continua.
- b) Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica.
- c) IMC antes del trasplante: variable cuantitativa continua.
- d) HTA: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores Sí/NO.
- e) DM tipo 2: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores Sí/NO.

- f) Dislipemia: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
  - g) Fecha en la que se realiza trasplante.
  - h) Causa del trasplante: variable cualitativa nominal no dicotómica. Pudiendo tomar los siguientes valores: hepatocarcinoma, VHC, alcoholismo crónico.
  - **POST-TRASPLANTE:**
    - a) Tratamiento con corticoides: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
    - b) Duración de este tratamiento: variable cuantitativa continua, que se valoró en meses.
    - c) Eventos cardiovasculares posteriores: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
    - d) Tipo de evento: variable cualitativa nominal policotómica, pudiendo tomar los valores fibrilación auricular, otro tipo de arritmia, valvulopatía, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca, ictus/AIT.
    - e) Tumores no relacionados con vía biliar/hígado: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
    - f) Complicaciones biliares: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
    - g) Presencia de rechazo en el injerto: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
    - h) DM tipo 2: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
    - i) HTA: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
    - j) Tratamiento con fármacos hipolipemiantes: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
    - k) Presencia de EHGNA en el injerto: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. Se indicó la fecha del diagnóstico y si este había sido mediante ecografía o biopsia.
    - l) IMC posterior al trasplante: variable cuantitativa continua.

- **PACIENTES CON EHGNA:**

- a) Presencia de DM tipo 2 al diagnóstico de EHGNA o de resistencia a la insulina: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- b) IMC al diagnóstico y durante los 5 años siguientes: variable cuantitativa continua.
- c) Valores de transaminasas (ALT/AST) al diagnóstico y durante los 5 años siguientes: variable cuantitativa continua. Se valoró en U/L.
- d) Cifras de plaquetas al diagnóstico y durante los 5 años siguientes: variable cuantitativa continua. Fueron valoradas en  $\times 10^9$ 7L.
- e) Valores de albúmina al diagnóstico y durante los 5 años siguientes: variable cuantitativa continua. Se valoró en g/L.
- f) Edad: variable cuantitativa continua.

#### **5.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO:**

Finalmente, 167 personas fueron incluidas en el estudio. De todas ellas, 61 desarrollaron EHGNA en el injerto entre el año 2008 y 2017 documentada mediante biopsia o ecografía. Se consideró positiva la biopsia si se encontraba en la muestra más de un 10% de depósito de grasa, considerando los siguientes grados de severidad: El grado de esteatosis: 0= no esteatosis; I = 10 - 30%; II= 30-60%; III= > 60%. La ecografía se consideró positiva si presentaba hiperecogenicidad del parénquima hepático (en comparación con la corteza renal) y/o atenuación o pérdida de definición de estructuras profundas (diafragma, vasos sanguíneos, segmentos posteriores hepáticos).

De estos 61 pacientes, se revisaron de nuevo sus historias clínicas de manera retrospectiva para extraer los parámetros explicados anteriormente.

Con estos parámetros se estimó el NAFLD score. El NAFLD score es una escala que valora la edad, el IMC, la presencia de DM o resistencia a la insulina, la cifra de plaquetas, albúmina, AST y ALT. El NAFLD score da un valor que informa sobre el riesgo de progresión a fibrosis que tiene esa persona. Así, valores < -1,45 tienen un 90% de sensibilidad para excluir la presencia de fibrosis, mientras que valores >0,67 tienen un 97% de especificidad para identificar fibrosis hepática avanzada.

Calculamos el NAFLD score de cada paciente al diagnóstico de esteatosis/esteatohepatitis, y cada año hasta los cinco años posteriores.

## **5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la muestra y de las variables a estudio. Las variables cuantitativas continuas se expresaron por medio de la media aritmética y la desviación estándar como medida de dispersión si seguían una distribución normal. De no ser así se expresaron mediante mediana y rango intercuartílico como medida de dispersión. Las variables cualitativas por medio de valores absolutos y porcentajes.

Para analizar la relación entre las variables a estudio y la esteatosis/esteatohepatitis se llevaron a cabo 2 tipos de test estadísticos: Chi cuadrado y el test exacto de Fisher para cuantificar la asociación entre las variables cualitativas dicotómicas y t- de Student para analizar la relación entre esteatosis/esteatohepatitis (variable cualitativa dicotómica) y las variables cuantitativas. En caso de no seguir una distribución normal se empleó el test de U de Mann-Whitney en lugar de la t de Student.

Para comprobar la normalidad de las variables y determinar el tipo de test a realizar fue necesario llevar a cabo el test de Kolmogorov-Smirnov.

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis multivariante mediante un test de regresión logística con el método de pasos hacia delante para valorar si las variables estudiadas se asocian de forma independiente. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado se midió en términos de Odds Ratio (OR).

Por último, se realizó un análisis de la supervivencia de los pacientes que presentaron el evento a estudio. La supervivencia ha sido valorada con los gráficos de Kaplan-Meier, y para su análisis se ha usado el método Log-Rank. Las variables cuyo resultado fue significativo en el análisis univariante fueron incluidas en un modelo de regresión de Cox para posteriormente realizar un análisis multivariante (definiendo como variable tiempo la supervivencia global y como estado el fallecimiento).

Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de p menor a 0,05.

Para toda la investigación se ha utilizado el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

## 6. RESULTADOS

### 6.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA:

Se han revisado 232 historias clínicas tanto electrónicas como en papel de los pacientes trasplantados hepáticos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza entre enero de 2008 y abril de 2017 y que han tenido al menos un año de seguimiento posterior al trasplante.

Se han excluido del estudio 21 pacientes por no completar el año de seguimiento. De los 211 resultantes, 44 pacientes se excluyeron por no tener realizadas pruebas de imagen y/o biopsia que diagnostique o excluya la existencia de esteatosis/esteatohepatitis en su seguimiento. Finalmente, la muestra estaba constituida de 167 pacientes.

En la figura está representado el flujo de pacientes del estudio.

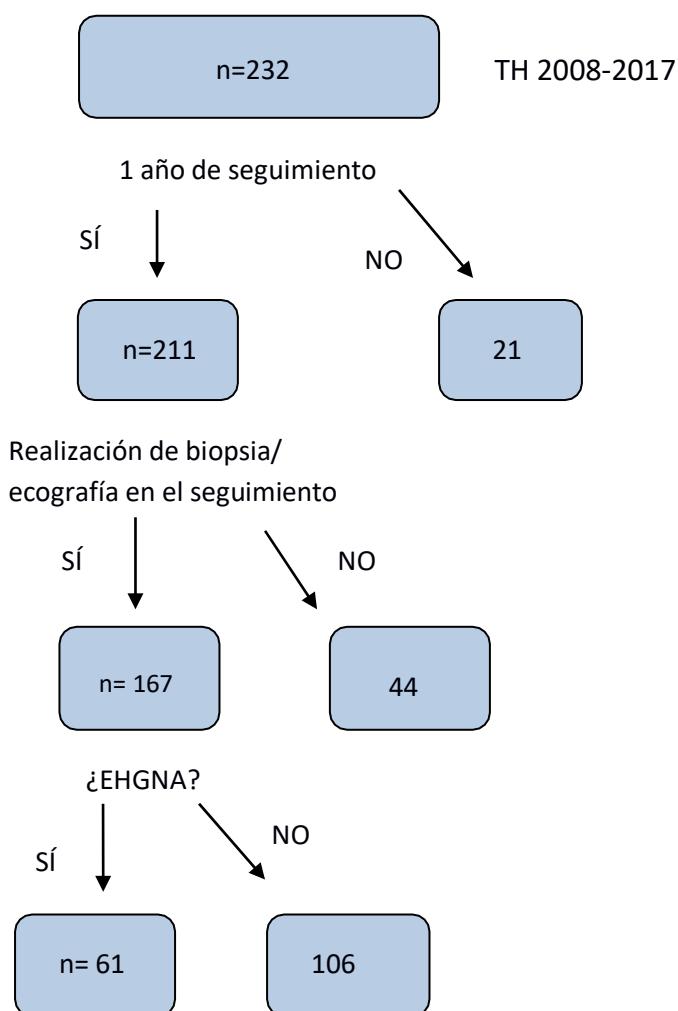


Figura 4: Esquema que representa el flujo de pacientes del estudio.

La muestra con la que hemos trabajado tenía las siguientes características:

- Sexo: 43 mujeres (25,7%) y 124 hombres (74,3%)
- Edad media:  $54,3 \pm 9,9$ ; rango (21-71)
- Indicación de Trasplante:
  - Enfermedad Hepática terminal: 118
  - Hepatocarcinoma: 49
- Etiología de la enfermedad hepática:
  - 92 consumo perjudicial de alcohol
  - 67 infección por el VHC.
  - 4 EHGNA
  - 10 cirrosis criptogenética
  - Resto: otras causas: VHB, hepatitis autoinmune, poliquistosis hepática-renal, etc.
- Tiempo de seguimiento de la muestra :
  - Mediana 1749 días; rango (368-3673)
  - Media  $1847 \pm 954,8$

## **6.2. DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE DE LA EHGNA:**

De los 167 pacientes incluidos finalmente en el estudio y analizados, 61 fueron diagnosticados de EHGNA. Estos 167 paciente tenían todos realizada al menos una ecografía abdominal en su seguimiento. De estos, en 35 pacientes el diagnóstico de EHGNA había sido confirmado mediante una biopsia hepática.

La mediana de seguimiento de estos pacientes hasta el momento del diagnóstico de EHGNA es de 921 días con un rango de 63 a 3479.

A todos los pacientes con EHGNA se les determinó el grado de fibrosis mediante el NAFLD Score. Del total de pacientes diagnosticados de EHGNA, 29 (47,5%) tenían una puntuación alta en el NAFLD score lo que era un indicador predictivo de fibrosis avanzada.

De los pacientes en los que se tienen un seguimiento superior a un año tras el diagnóstico de EHGNA y ha podido evaluarse la progresión de la enfermedad, el 38,3% permanecieron estables, el 41,2% presentaron un incremento del índice en los controles anuales, es decir, un empeoramiento en la fibrosis y únicamente el 20,5% presentaron una mejoría.

De los pacientes con fibrosis avanzada 20 son varones y 9 mujeres. La edad media de estos es de  $53,8 \pm 8,6$ .

Tabla I: Características principales de los pacientes incluidos en la muestra:

Variable	EHGNA n=61	No EHGNA n= 106	p valor *	IC 95 %
<b>Edad</b>	54,85±7,72	54,04±10,96	0,614	1,59(-3,95-2,337)
<b>Sexo</b>	36,1% mujeres 63,9% hombres	19,8% mujeres 80,2%hombres	<b>0,027</b>	<b>2,283 (1,125-4,635)</b>
<b>VHC +</b>	44,3%	37,7%	0,418	1,310 (0,691-2,485)
<b>Enfermedad alcohólica</b>	57,4%	53,8%	0,747	1,157 (0,613-2,184)
<b>HCC</b>	24,6%	32,1%	0,378	0,691 (0,339-1,406)

Finalmente nuestra muestra contó con 167 pacientes. De los 61 que presentaron EHGNA, la media de edad se encontraba en 54,85 años con una desviación estándar de 7,72 años.

La presencia de EHGNA es significativamente más frecuente en las mujeres que en los hombres. El 36,1% (22) de los pacientes son mujeres versus el 19,8% (21) en los pacientes que no presentan EHGNA con una p=0,027; OR 2,2 IC<95 1,125-4,635.

### **6.3. ASOCIACION DE LA EHGNA CON EVENTOS CARDIOVASCULARES, NEOPLASIAS DE NOVO Y OTRAS COMPLICACIONES**

Los datos obtenidos del análisis de la asociación de la EHGNA tras el TH con comorbilidades que puedan determinar la evolución y el pronóstico de la enfermedad, quedan reflejadas en la tabla II.

Tabla II: Eventos post-trasplante.

Variable	EHGNA	No EHGNA	p valor *	OR (IC 95 %)
	n=61	n=106		
Complicaciones biliares	55,9%	49%	0,418	0,844 (0,591- 1,204)
Neoplasias de novo	5%	6,6%	1	0,744 (0,185-2,992)
Evento cardiovascular	16,9%	2,9%	<b>0,002</b>	<b>6,871 (1,809-26,097)</b>
Rechazo	13,1%	22,6%	0,087	

La presencia de EHGNA se asoció de forma estadísticamente significativa con la aparición de evento cardiovascular posterior al trasplante;  $p=0,002$ , OR= 6,871 IC95% (1,809-26,091).

No encontramos ninguna asociación con la aparición de complicaciones biliares, rechazo y neoplasias de novo.

## % de eventos cardiovaseulares

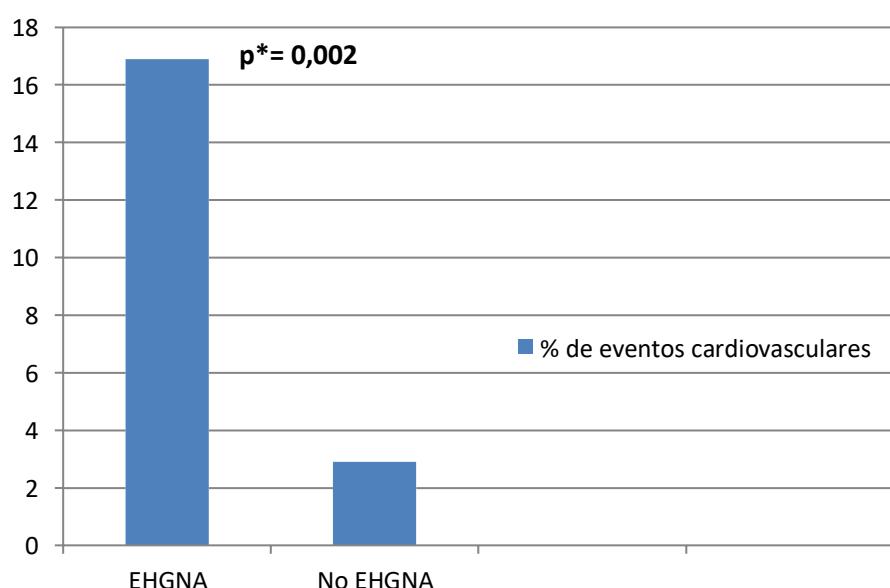


Figura 5: porcentaje de eventos cardiovaseulares.

El siguiente paso fue estudiar si la asociación de la EHGNA con la aparición de evento cardiovascular es independiente de la presencia de factores como la HTA, DM tipo 2 o la dislipemia, ya que estos tres factores se relacionan con la enfermedad hepática grasa y son a su vez factores de riesgo cardiovascular. Para ello realizamos un análisis multivariante que demostró que la presencia de EHGNA es en efecto, un factor independiente asociado a la aparición de evento cardiovascular tras el TH.

Los resultados se muestran en la tabla III.

En nuestra serie, la presencia de EHGNA tras el TH multiplica por 12 el riesgo de evento cardiovascular; OR: 12,560 95%IC (2,43-64,308); p=0,002.

La edad de los pacientes es otro factor que se asocia de forma independiente a la aparición de esta patología; OR= 1,192 IC 95% (1,058-1343), p= 0,004.

Tabla III: Análisis multivariable de los factores relacionados con la aparición de evento cardiovascular.

	B	Error estándar	Wald	gl	p* valor	Exp (B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
<b>Edad</b>	0,176	0,061	8,376	1	<b>0,004</b>	<b>1,192</b>	<b>1,058</b>	<b>1,343</b>
<b>Dislipemia</b>	-1,000	0,705	2,011	1	0,156	0,368	0,092	1,465
<b>DM tipo 2</b>	0,545	0,772	0,499	1	0,480	1,725	0,380	7,838
<b>Sexo</b>	-1,141	0,856	1,776	1	0,183	0,320	0,060	1,711
<b>HTA post-TH</b>	0,909	0,735	1,530	1	0,216	2,482	0,588	10,482
<b>EHGNA</b>	2,530	0,833	9,222	1	<b>0,002</b>	<b>12,560</b>	<b>2,453</b>	<b>64,308</b>
<b>Constantes</b>	-16,433	4,471	13,507	1	0,000	0,000		

#### 6.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA:

El análisis de supervivencia de la muestra de pacientes estudiados no demostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los pacientes diagnosticados de EHGNA tras el trasplante y los que no la presentaban ( $p=0,124$ ).

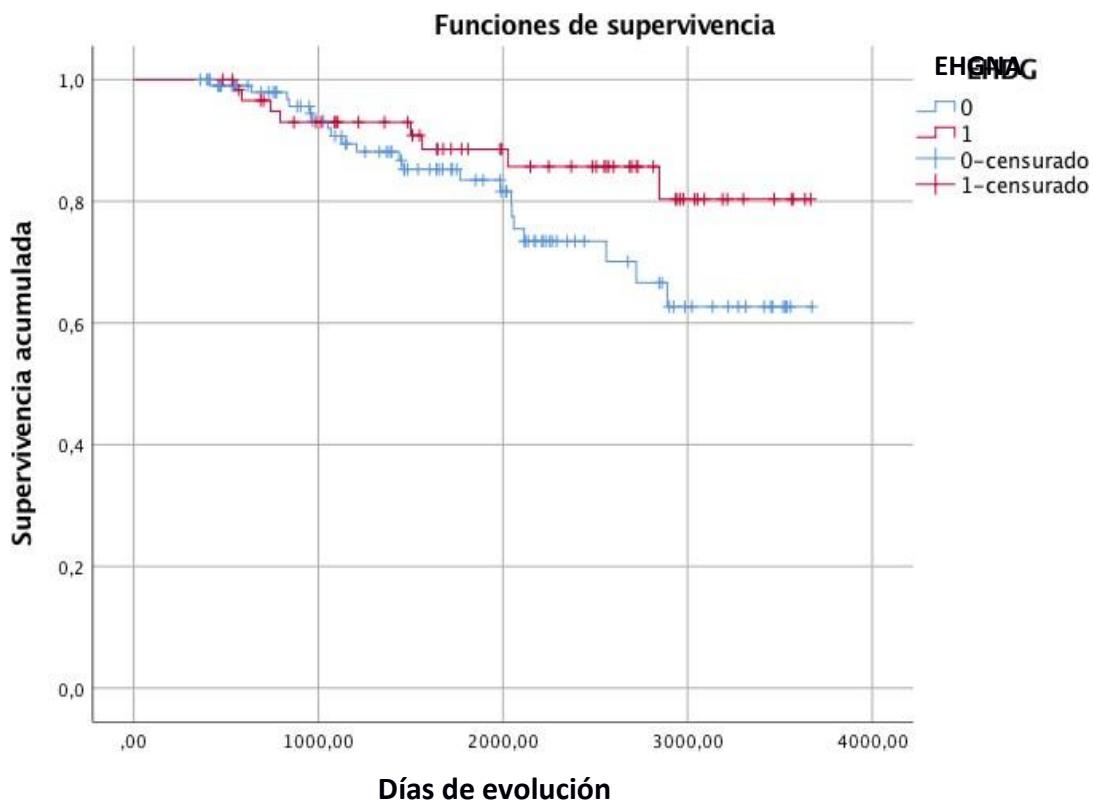


Tabla IV: Medias y mediana para el tiempo de supervivencia.

EHGNA	Estimación	Desv. Error	Media IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
NO	2985,488	125,912	2738,700	3232,277
SÍ	3271,764	128,839	3019,240	3524,288
Global	3108,629	91,743	2928,813	3288,446

Tabla V: Comparaciones globales:

	Chi cuadrado	gl	Sig.
Long Rank (mantel-Cox)	2,364	1	0,124

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de EHGNA.

## 7. DISCUSIÓN:

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) que engloba tanto la esteatosis como la esteatohepatitis se va a convertir en unos años en la primera causa de enfermedad hepática crónica en los países occidentales, y por ende, la primera indicación de trasplante de hígado (TH), muy por encima de otras causas que hoy constituyen la etiología principal, como pueden ser la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC) o la enfermedad hepática alcohólica (7).

Actualmente, se estima su prevalencia en un 25%, aunque hay estudios que hablan de hasta un 40% en los países occidentales, representando un 30-40% en los varones, y un 15 a 20% en las mujeres (3). Esta alta prevalencia se asocia de manera significativa a la alta incidencia de síndrome metabólico en la actualidad, encabezado por la DM tipo 2, que se ha visto asociada hasta en un 75% con el desarrollo de EHGNA.

En nuestro estudio la prevalencia de EHGNA tras el TH es de 36,53%, semejante a la descrita en algún otro estudio. Llama la atención que de estos pacientes, prácticamente la mitad presentan índices altos de fibrosis, medidos mediante el NAFLD score, indicativos de fibrosis avanzada. El tiempo medio de evolución de estos pacientes era similar al de los pacientes sin fibrosis avanzada. De los 34 pacientes en los que se tenía seguimiento suficiente tras el diagnóstico y se habían realizado mediciones anuales del índice de fibrosis, en un 41% se produjo un incremento de este índice. Aunque no hay estudios que comparan esta progresión con la que se produce en la población no transplantada, todo hace pensar que la evolución de la enfermedad puede estar acelerada con respecto al paciente inmunocompetente. Sin embargo, no tenemos suficiente tiempo de seguimiento en esta muestra para que esta progresión en la enfermedad hepática se refleje en una pérdida del injerto o en un incremento de la mortalidad. En este sentido las curvas de supervivencia no reflejaron diferencias entre las dos poblaciones, los pacientes con y sin EHGNA tras el TH.

Según estudios recientes las causas más frecuentes de mortalidad en estos pacientes son los eventos cardiovasculares y la enfermedad neoplásica. Solo un 9% de pacientes fallecen por enfermedad hepática (9).

En nuestra serie, la presencia de EHGNA tras el TH se asocia a la aparición de evento cardiovascular, tanto en el análisis univariante como multivariante, por lo que se confirma como factor de riesgo independiente de evento cardiovascular. Concretamente, produce un incremento de 12 veces en el riesgo de aparición de estos eventos. Este análisis es importante

ya que muchos de los factores implicados en el desarrollo de la EHGNA están incrementados tras el trasplante hepático como son la HTA, la DM y la dislipemia, y constituyen a su vez factores de riesgo cardiovascular per se. Diferentes estudios indican que estas tres entidades pueden verse favorecidas por el uso de diferentes fármacos inmunosupresores. (1,8,12). Dentro de los fármacos inmunosupresores, los corticoides son los que se relacionan en mayor medida con el incremento de estos factores de riesgo vascular. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos asociación entre el tratamiento con corticoides y la presencia de EHGNA ni la aparición de evento cardiovascular (ECV).

Por otra parte, que la mayor tasa de aparición de ECV no se traduzca en un incremento de mortalidad en nuestra serie de pacientes puede ser debido a que el tamaño de la muestra no sea suficiente o a que este exceso de mortalidad se compense con otras causas de muerte en los otros grupos de pacientes.

Nosotros no hemos encontrado una mayor prevalencia de neoplasias de novo en pacientes con EHGNA tras el TH que en aquellos que no la presentaban, pero es posible que el periodo de seguimiento y el tamaño muestral no sean suficientes para detectar estas diferencias(10).

Aunque en los estudios publicados la mortalidad de estos pacientes por enfermedad hepática en el injerto es baja, hemos observado que el porcentaje de pacientes con fibrosis avanzada es alto, lo que según nuestra opinión, obliga a hacer un estrecho seguimiento de estos pacientes y sobre todo a insistir en las medidas higiénico-dietéticas que son claves en estos pacientes junto con el control metabólico de los factores de riesgo.

En resumen, y según nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primero en nuestro país que analiza la prevalencia y la evolución de los pacientes que desarrollan EHGNA tras el TH y demuestra que una parte importante de estos pacientes desarrollan fibrosis avanzada. A su vez demuestra que la presencia de grasa en el tejido hepático se asocia de forma independiente a la aparición de ECV. Todo ello pone de manifiesto que estos pacientes requieren un estrecho seguimiento tras el TH y la implantación de medidas, hoy por hoy muy difíciles, para paliar las consecuencias. Sin embargo, al tratarse de un estudio retrospectivo y con un tamaño muestral limitado, estos resultados hay que tomarlos con cautela. Se necesitan trabajos multicéntricos y prospectivos en este campo que definitivamente cuantifiquen la importancia y repercusión del desarrollo de EHGNA tras el TH en la supervivencia de estos pacientes.

### **7.1. LIMITACIONES:**

Los datos aquí presentados suponen datos preliminares. Sería necesario un estudio más amplio con mayor tamaño muestral, que permitiera encontrar significación estadística en la asociación entre algunas variables, que con nuestro tamaño muestral no ha sido posible, así como responder adecuadamente a las preguntas y objetivos planteados.

El estudio realizado presenta fortalezas y limitaciones. Las limitaciones de este estudio vienen dadas por el pequeño tamaño muestral con el que se ha contado finalmente, así como por el poco tiempo de seguimiento que han recibido los pacientes. A su vez, al tratarse de un estudio retrospectivo la aparición de sesgos es mayor que si se hubiera realizado uno prospectivo.

Otra limitación de este estudio es que no todos los pacientes trasplantados contaban con biopsia o ecografía en su seguimiento para poder confirmar si padecían o no EHGNA.

## **8. CONCLUSIONES:**

- Una parte importante de los pacientes que desarrollan EHGNA tienen fibrosis avanzada.
- La presencia de EHGNA junto con la edad son factores independientes asociados con el desarrollo de un evento cardiovascular tras el trasplante hepático.
- Las personas post-trasplantadas con EHGNA tienen 12 veces mayor riesgo de presentar un evento cardiovascular en su seguimiento que aquellos que no la padecen.

## 9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol WJ*. 2017; 9327(47): 8263-8276.
2. Vallin M, Guillaud O, Boillot O, Hervieu V, Scoazec JY, Dumortier J. Recurrent or De Novo Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation : Natural History Based on Liver Biopsy Analysis. *Liver Transplantation*. 2014; 20(9):1064-71.
3. Byrne CD, Targher G. Review NAFLD : A multisystem disease. *Journal Of Hepatology*. 2015; 62:47-64.
4. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet]. 2017; 54(1):37-46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.12.001>
5. Kleiner DE, Brunt EM, Natta M Van, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2005; 1313-21.
6. Bzowej NH. Nonalcoholic steatohepatitis : the new frontier for liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2018; 23:2387-2418.
7. Byrne CD, Targher G. EASL – EASD – EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: is universal screening appropriate? *Diabetología*. 2016; 59: 1141-4.
8. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Mijic M, Jakopcic I, Milic S, Hrstic I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation -Where do we stand? *Gastroenterol WJ*. 2018; 9327(14): 1491-1506.
9. Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L et al. Non-Alcoholic Fatty Liver

Disease in Liver Transplant Recipients : Another Story of “ Seed and Soil . ” American J of GE 2010; 105:613–20.

10. Ong J, Younossi ZM. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation : A Case of Nurture and Nature. American J of GE. 2010; 105:621-623.
11. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Publ Gr [Internet]. 2017;14(1):11–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
12. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and Natural History of NAFLD and NASH. Clinics in liver disease. 2007; 11:1–16.
13. Lim LG, Cheng CL, Wee A, Lim SG, Lee YM, Selamat D, et al. Prevalence and clinical associations of posttransplant fatty liver disease. Liver International. 2007; 76–80.
14. Miller LW. Cardiovascular Toxicities of Immunosuppressive Agents. American J of Transplantation. 2002; 2:807–818.
15. Rivas EF, Baena PB, De M, García M. Inmunosupresión en el trasplante hepático. Gastroenterol Hepatol. 2007; 30(Supl 1):70-77.