

Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
Trabajo de investigación
Septiembre de 2012

**Caracterización de los pacientes
trasplantados por Cirrosis Criptogénica.
Estudio comparativo de la evolución
post-trasplante hepático de las Cirrosis
secundarias a EHDG y las Cirrosis
Enólicas.**

Autora:

Beatriz Castelló Ruiz

Directores del trabajo de investigación:

- Victoria Aguilera Sancho-Tello
Hospital Universitario la FE. Valencia
- Marina Berenguer Haym
Hospital Universitario la FE. Valencia
- Lluís Castells Fuste
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

EHDG: Enfermedad hepática por depósito de grasa

ÍNDICE

1. Resumen.....pág. 3
2. Introducción.....pág. 5
3. Material y Métodos.....pág. 10
4. Resultados.....pág. 14
5. Discusión.....pág. 35
6. Conclusión.....pág. 39
7. Bibliografía.....pág. 40

1. RESUMEN

Introducción: La cirrosis secundaria a una enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) supone una indicación de trasplante hepático poco frecuente, siendo en muchos casos una causa no reconocida de Cirrosis Criptogénica. Su frecuente asociación con las distintas características del síndrome metabólico genera cierta preocupación sobre el pronóstico post-trasplante de estos pacientes. Nuestro objetivo es comparar la evolución post-trasplante hepático de estos pacientes y los pacientes trasplantados por cirrosis enólica desde el punto de vista de supervivencia y complicaciones metabólicas y desarrollo de complicaciones cardiovascular con un seguimiento post-trasplante a medio plazo.

Metodología: Se estudiaron retrospectivamente los pacientes sometidos a TH por Cirrosis Criptogénica en nuestro centro, desde el 1 de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre de 2006 (caracterizando aquellos con fenotipo de EHDG subyacente no diagnosticada), así como un grupo de pacientes trasplantados por cirrosis enólica (OH) apareados por edad, sexo y fecha de trasplante hepático (TH) en una relación 1:2, con un seguimiento mínimo posible de 5 años post-trasplante. Se realizó un análisis comparativo (casos y controles) del subgrupo que fenotípicamente correspondía con una cirrosis por EHDG y su subgrupo de pacientes trasplantados por cirrosis enólica apareados (relación 1:2) en relación a las características basales y a la evolución post-TH.

Resultados: Un 72% de los TH por CC (18 de 25 pacientes) correspondían a pacientes trasplantados por una cirrosis hepática secundaria a EHDG. El porcentaje de pacientes trasplantados por EHDG aumentó en el último periodo analizado (0,8% desde 1997 hasta 2001 al 2,7% desde 2002 hasta 2006). La prevalencia de hepatocarcinoma (CHC) pre-trasplante en los pacientes con EHDG fue mayor que en los pacientes con cirrosis OH (38,9% vs 2,8% respectivamente ($p=0,001$)). La incidencia de sobrepeso, obesidad, HTA, diabetes, dislipemia, hiperuricemia, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular a los 5 años post-trasplante fue prácticamente idéntica en el grupo de pacientes TH por EHDG y TH por OH. El tabaquismo fue más prevalente en los pacientes TH por OH (14,6% frente a un 0% en TH por EHDG). La supervivencia a los 5 años post-TH fue mayor en los TH por EHDG que en TH por OH (83,3% vs 72,2%) aun sin alcanzar la significación estadística ($p=0.21$). La principal causa de mortalidad en los TH por EHDG fue

la recidiva de CHC.

Conclusión: La mayoría de pacientes trasplantados por CC en nuestro centro corresponden a una cirrosis secundaria a EHDG. La prevalencia de CHC es mayor en estos pacientes que en los TH por OH. El desarrollo de complicaciones metabólicas, enfermedad cardiovascular y supervivencia al 5º año post-TH fue similar a los pacientes trasplantados por cirrosis OH.

PALABRAS CLAVE

Trasplante hepático, enfermedad hepática por depósito de grasa, enfermedad hepática por alcohol, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, obesidad, insuficiencia renal, hepatocarcinoma.

2. INTRODUCCIÓN

La Cirrosis Criptogenica (CC) corresponde a los casos de cirrosis hepática de etiología desconocida, en los cuales se ha descartado cualquier otra causa conocida de la hepatopatía.

Dentro del conjunto de cirrosis diagnosticadas como criptogénicas, un porcentaje importante se debe a cirrosis de etiología autoinmune no diagnosticada, otras a Enfermedad Hepática por Depósito de Grasa (EHDG) infradiagnosticadas, siendo únicamente un porcentaje pequeño una CC verdadera (CC "pura").

La cirrosis secundaria a EHDG supone una indicación de trasplante poco frecuente con una frecuencia de entre el 3.5 y el 12% según los registros internacionales de trasplante ^{4,5,6,26}. En los últimos años estamos asistiendo a un aumento en el porcentaje de pacientes trasplantados por esta etiología debido a la actual epidemia de diabetes y obesidad existente en los países occidentales. Hace años los pacientes trasplantados por esta etiología eran clasificados como cirrosis criptogénica pero hoy en día el mayor reconocimiento de los factores implicados en la patogenia de la enfermedad, hace que sean clasificados de una forma más correcta en los registros de TH ^{17,18}.

La Enfermedad Hepática por Depósito de Grasa (EHDG) se define por un depósito excesivo de lípidos en el interior de los hepatocitos en ausencia de un consumo de alcohol significativo (esteatosis). La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) corresponde al subgrupo de pacientes con EHDG, donde la esteatosis coexiste con la presencia de daño celular hepático e inflamación (esteatohepatitis), caracterizándose por tanto por la presencia de cambios histológicos similares a los observados en individuos con hepatitis de etiología alcohólica, con la única diferencia en este caso, de que el consumo de alcohol es nulo o no significativo ^{7,21}.

La fisiopatología del daño hepático en la EHDG podría explicarse por la acción de la resistencia insulínica, así como el sd.metabólico, que condicionan un aumento en la elaboración de ácidos grasos libres, que son absorbidos por el hígado, generando la esteatosis; y al mismo tiempo, una serie de complejas interacciones entre células,

mediadores de inflamación y radicales oxidativos que provoca el daño hepatocelular e inflamación que genera la esteatohepatitis y posteriormente la fibrosis ⁸.

El diagnóstico de EHDG/EHNA requiere la exclusión de otras causas de enfermedad hepática (virales, autoinmune, genéticas,...) así como un consumo diario de alcohol menor o igual a 20gr en las mujeres y 30 gr en los varones, y la ausencia de fármacos, procedimientos quirúrgicos o exposición ocupacional a hepatotoxinas que puedan haber inducido una esteatohepatitis no alcohólica secundaria.

Por otro lado, una amplia evidencia describe la asociación entre la EHDG/EHNA y las distintas características del síndrome metabólico. Definiéndose éste como una combinación de distintos factores: obesidad (sobre todo abdominal, valorada por el perímetro de la circunferencia o el IMC), HTA, hiperglucemia e hiperlipidemia (valorada por unos niveles de HDL bajos y/o hipertrigliceridemia) ^{9,10,11,12,13,21}.

Es más, la gran mayoría de pacientes con EHDG tendrán concomitantemente una o más características del síndrome metabólico ¹⁴.

La obesidad central, la diabetes y la resistencia a la insulina son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de EHDG/EHNA. En pacientes con obesidad severa y diabetes, el 100% tienen al menos una esteatosis leve, el 50% tienen esteatohepatitis y alrededor del 20% tienen cirrosis ¹⁵.

Múltiples estudios han demostrado que la EHDG, aunque generalmente es una condición benigna, puede ser severa y progresiva llegando a desarrollar una cirrosis hepática y fallo hepático en una minoría de pacientes no desdeñable ²⁵, pero actualmente, no existen apenas datos disponibles sobre la tendencia en la proporción de pacientes que acaban recibiendo un trasplante hepático por una cirrosis secundaria a EHDG como etiología subyacente.

Como se ha comentado, la hepatopatía avanzada (fase de cirrosis) secundaria a EHDG, es en muchos casos una causa no reconocida de Cirrosis Criptogénica ^{16,17,18}, lo cual ha podido generar una infraestimación en el número de pacientes trasplantados por una cirrosis secundaria a EHDG. Esto es debido principalmente, a que la esteatosis, daño hepatocelular e inflamación característicos de dicha entidad, desaparecen en los estadios más avanzados de la enfermedad (cirrosis).

En esta circunstancia, la exposición pasada a distintos factores de riesgo metabólico y la ausencia de otra etiología evidente de la hepatopatía, son la clave para el diagnóstico de una cirrosis secundaria a EHDG debiendo estar presente al menos un factor de riesgo mayor, siendo estos el sobrepeso y la diabetes, junto a otro factor de riesgo menor como la HTA, DL o ateromatosis.

Usando estos criterios, del 30 al 75% de las CC se podrían atribuir a una cirrosis por EHDG no diagnosticada ^{5,16,17,18,19,20,21}.

Como en otras etiologías, es conocido que la EHDG puede recidivar en el post-TH condicionando la evolución de estos pacientes. Se sabe que la evolución a corto y medio plazo parece ser similar a la de otras indicaciones de trasplante hepático, si bien sabemos que los mismos factores de riesgo que conducen al desarrollo de una enfermedad hepática avanzada por EHDG pre-trasplante, incluyendo sobrepeso, intolerancia a la glucosa/diabetes, HTA y/o dislipemia, persisten e incluso pueden empeorar en el periodo post-TH o desarrollarse a lo largo del mismo sobre todo debido al efecto añadido de la terapia inmunosupresora y sus efectos adversos ²². Además, la recurrencia y/o desarrollo de EHDG en el periodo post-TH, puede aparecer de forma temprana (6 meses la esteatosis y entre 6 y 12 meses la esteatohepatitis) aumentando la enfermedad hepática a medida que aumenta el seguimiento post-trasplante a largo plazo²³.

Por otro lado, la enfermedad hepática alcohólica es de las causas más frecuentes de enfermedad hepática avanzada y la cirrosis secundaria al consumo de alcohol (OH) una de las indicaciones más comunes de trasplante hepático (TH) en Europa y Norte América. Las supervivencias post-TH tanto del paciente como del injerto son muy similares a las observadas en pacientes trasplantados por hepatopatías de otras etiologías e incluso superiores a los pacientes trasplantados por cirrosis secundaria al virus C (VHC) ¹.

El mecanismo de daño hepático producido por el alcohol es complejo, existiendo varias formas de daño hepático que van desde la esteatosis, la esteatohepatitis, el desarrollo de fibrosis y cirrosis así como el desarrollo de hepatocarcinoma.

El principal mecanismo de daño hepático inducido por el alcohol se debe al aumento por diversos medios, de ácidos grasos y triglicéridos circulantes, que acaban depositándose a nivel hepático y que acaban condicionando inflamación y fibrosis. Factores asociados en estos pacientes como el patrón de consumo de alcohol, factores genéticos, factores de género, así como factores dietéticos y la obesidad se han asociado a la progresión de la fibrosis.

En el post-TH la recidiva enólica en cualquier grado de consumo de alcohol se ha observado entre el 10 y 50% de los casos según estudios, si bien en la mayoría no se asocia con daño significativo del injerto o pérdida del mismo. El rechazo tanto agudo como crónico es infrecuente. Sin embargo las complicaciones cardiovasculares son más frecuentes que en pacientes trasplantados por otras etiologías (8 vs 5.3%)². Otros problemas del post-trasplante como son la insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus, la hipertensión, así como otros componentes del síndrome metabólico, son más frecuentes en los trasplantados por cirrosis enólica que en otras etiologías y los tumores de *novo* es la principal causa de mortalidad tardía, en parte atribuidas a una mayor prevalencia del tabaquismo tanto pre como post-TH en este grupo de pacientes añadido al efecto de la terapia inmunosupresora ³.

Con esta introducción y dado que la fisiopatología y la anatomía patológica del daño hepático parece similar en los pacientes con EHDG y hepatopatía por alcohol y que además en los pacientes con hepatopatía por alcohol pueden co-existir factores implicados en el síndrome metabólico tales como obesidad, DM y dislipemia decidimos evaluar el seguimiento post-trasplante de los pacientes trasplantados por EHDG, y compararlo con el de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica.

La principal hipótesis de nuestro estudio es:

- La mayoría de los pacientes trasplantados hepáticos con diagnóstico de cirrosis criptogénica en nuestro centro corresponden a cirrosis secundaria a EHDG.
- La evolución post-trasplante hepático de los pacientes trasplantados por EHDG y

los pacientes trasplantados por cirrosis enólica es similar desde el punto de vista de supervivencia y desarrollo de factores de riesgo cardiovascular.

(i) Los objetivos principales de nuestro estudio fueron:

- Describir las posibles etiologías de los pacientes con TH secundario a Cirrosis Criptogénica diferenciando aquellos pacientes correspondientes a EHDG, posible enfermedad autoinmune, OH o CC puras.
- Describir las características basales y la evolución post-TH de los pacientes trasplantados por Cirrosis Criptogénica (CC) pura, cirrosis por EHDG y cirrosis enólica.
- Comparar la evolución post-TH desde el punto de vista de supervivencia, desarrollo de complicaciones metabólicas y desarrollo de tumores *de novo* de los pacientes trasplantados por cirrosis secundaria a EHDG frente a los pacientes trasplantados por cirrosis enólica.
- Determinar el número de pacientes trasplantados en nuestro centro por Cirrosis secundaria a EHDG y cuanto ha aumentado la proporción con el paso del tiempo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de todos los pacientes que fueron sometidos a TH por una Cirrosis Criptogénica en el Hospital Universitario la Fe, desde el 1 de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre de 2006, con un seguimiento mínimo posible de 5 años. Por cada uno de estos, se revisó también de forma retrospectiva, las historias clínicas de 2 pacientes sometidos a TH por Cirrosis de etiología alcohólica, apareados en la medida en la que ello fue posible, según edad (+/-10 años), fecha de TH (+/-6 meses) y sexo.

De los pacientes trasplantados por Cirrosis Criptogénica incluidos, atribuimos que la causa de la cirrosis era secundaria a EHDG no diagnosticada en el subgrupo de pacientes que cumplían los siguientes criterios: la presencia en cualquier momento del periodo pre-trasplante de 2 características fenotípicas o más de EHDG, siendo estas: sobrepeso y/o obesidad, diabetes, HTA, dislipemia, esteatosis ecográfica y esteatosis > 5% en una biopsia pre-trasplante o del explante hepático sin historia de consumo de alcohol significativo.

Con este subgrupo de pacientes identificados como TH secundario a cirrosis por EHDG se realizó un estudio de casos y controles con pacientes TH por cirrosis OH también apareados con una relación 1:2 por edad, sexo y fecha de TH cuando fue posible.

El subgrupo de pacientes que correspondían a una CC pura, fueron aquellos en los cuales se había descartado cualquier otra causa conocida de la hepatopatía.

En los casos con CC en los que no se disponía de datos completos del pre-TH, se contactó telefónicamente con los pacientes con el fin de disponer de la mayor información posible (11 casos).

Se revisaron los datos clínicos y analíticos de dichos pacientes incluidas las variables del pre-trasplante del post-trasplante hasta la última fecha de control en Consultas externas de Medicina Digestiva o en su defecto hasta la fecha de su fallecimiento.

Se recogieron:

- Datos demográficos del paciente (edad y sexo)
- Datos del pre-trasplante: indicación de trasplante, descompensaciones de la hepatopatía, desarrollo de CHC y tratamiento, tabaquismo, índice de masa corporal -IMC-, prevalencia de HTA, diabetes, sobrepeso y obesidad, dislipemia, eventos cardiovasculares, índice de actividad histológica y presencia de esteatosis en el explante y puntuación Child-Pugh.
- Datos del donante: edad, sexo, IMC, HTA, DM, días en UCI y % de esteatosis del injerto.
- Datos del post-trasplante: presencia de disfunción primaria del injerto (DPI)(disfunción hepática que ocurre desde el postoperatorio inmediato, generalmente cuando las transaminasas son superiores a 1000 U/I y el tiempo de protrombina es superior a 20s), evolución en sala de hospitalización (insuficiencia renal, infecciones, complicaciones respiratorias, neurológicas, vasculares (como trombosis portal, trombosis de la arteria hepática y/o trombosis de las venas suprahepáticas) y biliares), tipo de inmunosupresión al alta, existencia de rechazo, tratamiento del mismo y necesidad de re-TH.
- Evolución al primer, tercer y quinto año post-TH: existencia de tabaquismo y/o alcohol, IMC, sobrepeso y obesidad, HTA, diabetes, dislipemia, hiperuricemia, insuficiencia renal crónica y enfermedad cardiovascular (ACV y cardiopatía isquémica).
- Otras complicaciones en cualquier año durante los primeros 5 años post-trasplante: deterioro de pruebas de función hepática (de cualquier valor por encima de los valores normales salvo una elevación aislada de GGT) mayor de 6 meses en cualquier año y sin causa establecida, hepatitis viral *de novo* y tipo, autoinmunidad *de novo*, aparición de tumores *de novo* y recidiva de CHC.

- Evolución bioquímica de glucosa, creatinina, ac.úrico, colesterol, triglicéridos, GOT, GPT, GGT, FA, BT, IQ, Hemoglobina, leucocitos y plaquetas al primer y sexto mes y al primer, tercer y quinto año.
- Aparición de esteatosis ecográfica al primer y sexto mes y al primer, tercer y quinto año.
- Biopsia y sus hallazgos en cualquier momento del seguimiento post-TH en los 5 años.
- Supervivencia de la población de estudio, porcentaje de éxitus y sus causas.

La definición de la prevalencia de cada uno de los factores de riesgo metabólico fue la siguiente:

- Sobrepeso y obesidad: si el índice de masa corporal es mayor o igual a 25 o 30 kg/m², respectivamente.
- DM post-trasplante: cuando la glucemia basal es mayor de 126 mg/dl o mayor de 200 en cualquier momento del día, en al menos 3 tomas consecutivas, o la necesidad de introducir tratamiento antidiabético.
- HTA post-TH: cuando la tensión arterial es mayor de 140/90 mmHg, en al menos 3 tomas consecutivas o la necesidad de administrar cualquier tratamiento antihipertensivo.
- Dislipemia: cuando existe en al menos 3 controles analíticos consecutivos cifras elevadas persistentes (colesterol total mayor de 250 mg/dl y/o triglicéridos mayor de 150 mg/dl, según punto de corte del laboratorio de nuestro centro) o la necesidad de administrar tratamiento hipolipemiente.
- Evento cardiovascular: como la aparición de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio) y/o patología vascular de cualquier otro territorio.
- Insuficiencia renal crónica: cuando las cifras de creatinina son mayor a 1.5 mg/dl en al menos 3 controles analíticos consecutivos.

- Recidiva alcohólica: ingesta de cualquier cantidad significativa de alcohol (mayor a 20gr en las mujeres y a 30 gr en los varones) tras el TH.

Se han analizado los tres grupos de pacientes (trasplantados por CC pura, por Cirrosis por EHDG y por Cirrosis por OH), en relación a las características basales y a la evolución post-TH (complicaciones metabólicas y eventos cardiovasculares, insuficiencia renal, tumores *de novo*, recidiva de CHC, esteatosis del injerto y deterioro de las pruebas de función hepática por distintas causas en el post-trasplante) al primer, tercer y quinto año. Se ha comparado entre sí los resultados del grupo de cirrosis por EHDG y el grupo de cirrosis por OH. Posteriormente se ha evaluado la supervivencia del paciente y del injerto.

Para realizar el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS 18. Las variables cualitativas se han descrito como porcentajes, y las variables cuantitativas mediante el cálculo de medias (desviación estándar) o medianas (rango). Las variables categóricas se han comparado mediante el test de chi-cuadrado y las variables continuas mediante el test T de Student o U de Mann-Whitney. El análisis de la supervivencia se ha realizado mediante las curvas de Kaplan Meier, y se comparan mediante el log-rank. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

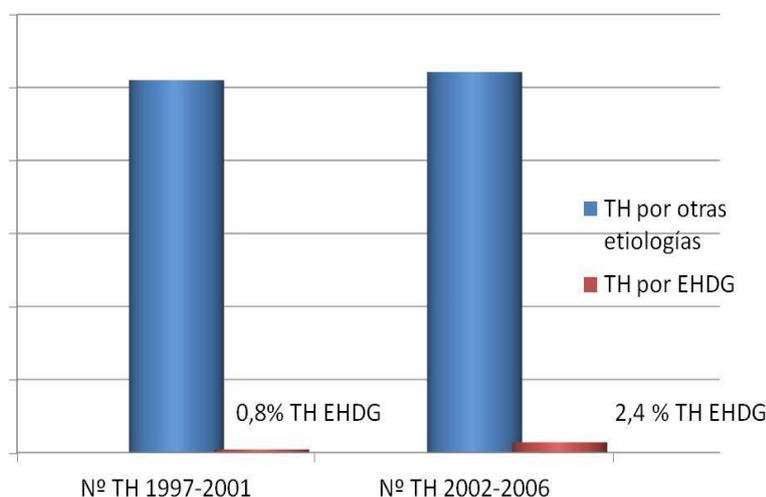
4. RESULTADOS

• DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Evolución de la indicación de TH por EHDG según el periodo de tiempo analizado:

En la **Figura 1** se muestra el aumento en el porcentaje de pacientes trasplantados por EHDG en el último periodo analizado con respecto al inicial. (0,8% de 510 TH realizados desde 1997 hasta 2001 (ambos inclusive) al 2,7% de 521 TH desde 2002 hasta 2006 (ambos inclusive).

FIGURA 1: Evolución creciente de la prevalencia de TH por EHDG en el Hospital la FE (Valencia)



TH: trasplante hepático; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa

Características basales de los tres grupos de pacientes analizados:

Desde Enero 1997 hasta Diciembre de 2006 se realizaron un total de 1033 trasplantes hepáticos en nuestro centro. De ellos, 25 (2.4%) fueron trasplantados por una CC (un caso fue excluido del estudio por ser un diagnóstico erróneo de CC siendo en realidad una cirrosis por OH). De éstos 25, 18 (72%) correspondían a pacientes trasplantados por una cirrosis hepática secundaria a EHDG (Grupo 1) y 7

(28%) fueron clasificados con el diagnóstico de CC "pura" (Grupo 2). Los pacientes trasplantados por cirrosis criptogénica se aparearon con 49 TH trasplantados por cirrosis OH.

Además, se realizó un análisis de casos y controles con los pacientes identificados como TH por EHDG (n=18) versus TH por OH (n=36).

La media de seguimiento global de los pacientes fue de 6,1 años.

En la **tabla 1** se detallan los datos del pre-trasplante de cada uno de los grupos, referentes a edad, sexo, IMC, sobrepeso, obesidad, HTA, diabetes, dislipemia, consumo de OH y tabaquismo.

El porcentaje de mujeres fue: 71,4% en las cirrosis criptogénicas, 38,9% en las cirrosis por EHDG y 26,5% en las cirrosis por OH.

La mediana de edad fue de 56,4 años en el grupo OH, 58,5 años en la EHDG y 57,2 años en la CC pura.

En el grupo de cirróticos por OH, el porcentaje de pacientes fumadores fue mayor que en los otros grupos.

El porcentaje de pacientes con antecedentes relacionados con el síndrome metabólico era mayor en el grupo de cirrosis secundaria a EHDG que en el resto de grupos. Sin embargo, la prevalencia de sobrepeso y/o obesidad (IMC ≥ 25), fue similar en los cirróticos por EHDG (69,4%) y los cirróticos por OH (66,7%) y ligeramente superior en el subgrupo de CC pura (85,7%) con una prevalencia de obesidad (IMC ≥ 30) superior en el subgrupo de cirróticos trasplantados por EHDG (38,9% frente 18,4% en OH y 0% en CC pura).

La prevalencia de enfermedad cardiovascular global (cardiopatía isquémica/patología vascular y/o ACV) pre-trasplante, también era similar en los cirróticos por OH y EHDG, en torno al 7%, frente al 0% en los pacientes con CC pura.

Comparación de los pacientes trasplantados por cirrosis secundaria a EHDG frente a los pacientes trasplantados por Cirrosis OH

En la **tabla 2** se muestra la comparación de las características basales de los pacientes trasplantados por cirrosis EHDG frente a los TH por OH.

Destaca que el porcentaje de mujeres es mayor en la cirrosis por EHDG, que hay más fumadores en el grupo de TH por alcohol, una mayor prevalencia de DM, HTA y DL aumentada en el caso de los cirróticos por EHDG, rozando la significación estadística en el caso de la dislipemia, y una presencia superior de obesidad en el grupo de EHDG (con una diferencia estadísticamente significativa).

Complicaciones de la hepatopatía pre-trasplante hepático:1) en los tres grupos de pacientes y 2) Comparando las Cirrosis por EHDG frente a las Cirrosis OH.

En la **tabla 1** también se describen la prevalencia de complicaciones pre-TH en los tres grupos de pacientes.

Destaca, sobre todo una mayor prevalencia de hepatocarcinoma (CHC) pre-trasplante en los pacientes con cirrosis por EHDG (38,9%) frente a un 14,3% en las CC puras y un 2% en las cirrosis por OH.

La PBE fue más frecuente en los pacientes con cirrosis alcohólica (22,4%) que en los pacientes con EHDG (5,6%) y los TH por CC puras (0%).

La encefalopatía (EH) fue menos frecuente en la cirrosis por EHDG (33,3%) que en la cirróticos por OH (55,1%) y las CC puras (42,9%).

El resto de complicaciones de la hepatopatía evaluadas (hemorragia digestiva alta y descompensación edemo-ascítica) fueron similares en los tres grupos de pacientes.

No se observaron diferencias respecto a los sistemas de puntuación pronóstica al trasplante.

En la **tabla 2** también se comparan las complicaciones pre-TH de los pacientes trasplantados por cirrosis OH frente a los trasplantados por cirrosis secundaria a

EHDG. En los pacientes con cirrosis por alcohol se apreció una mayor tendencia a desarrollo pre-trasplante de PBE y encefalopatía hepática, sin alcanzar la significación estadística. La prevalencia de CHC en los pacientes por EHDG fue superior a los pacientes por OH (38,9% vs 2,8) (p=0,001). El resto de variables analizadas no mostró diferencias entre los grupos.

TABLA 1: ANALISIS DESCRIPTIVO: OH vs EHDG vs CRIPTOGÉNICA
Características basales pre-trasplante y complicaciones de la hepatopatía pre-trasplante:

	OH (n=49)	EHDG (n=18)	CRIPTOGÉNICA (n=7)
Mujeres (n(%))	13(26,5)	7(38,9)	5(71,4)
Edad (mediana años (rango))	56,4 (21-69)	58,5 (24-68)	59,7 (43-63)
IMC >/= 25 pre TH (n(%))	34(69,4)	12(66,7)	6(85,7)
Obesidad (IMC >/= 30) pre TH (n(%))	9(18,4)	7(38,9)	0(0)
DM pre TH (n(%))	12(24,5)	9(50)	0(0)
HTA pre TH (n(%))	8(16,3)	6(33,3)	0(0)
Dislipemia pre TH (n(%))	6(12,2)	6(33,3)	0(0)
Enf CV global pre TH (n(%))	4(8,2)	1(5,9)	0(0)
Esteatosis explante (AP) (n(%))	6(12,2)	4(22,2)	0(0)
Tabaco pre TH (n(%))	12(24,5)	1(5,6)	1(14,3)
PBE (n(%))	11(22,4)	1(5,6)	0(0)
ENCEFALOPATÍA (n(%))	27(55,1)	6(33,3)	3(42,9)
HDA (n(%))	15(30,6)	4(22,2)	3(42,9)
DESCOMPENSACIÓN HIDRÓPICA (n(%))	46(93,9)	15(83,3)	6(85,7)
Desarrollo CHC (n(%))	1(2)	7(38,9)	1(14,3)
CHILD PUGH INCLUSIÓN (n(%))			
-A	0(0)	1(5,6)	0(0)
-B	20(40,8)	7(38,9)	3(42,9)
-C	29(59,2)	10(55,6)	4(57,1)

IMC: Índice de masa corporal; TH: trasplante hepático; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; Enf CV: enfermedad cardiovascular; AP: anatomía patológica; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; HDA: hemorragia digestiva alta; CHC: hepatocarcinoma; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa.

TABLA 2: ANALISIS BIVARIADO: OH vs EHNA: Características basales pre-trasplante y complicaciones de la hepatopatía pre-trasplante:

	OH (n=36)	EHDG (n=18)	P
Mujeres (n(%))	7(19,4)	7(38,9)	NS
Edad (mediana años (rango))	57 (21-69)	58,5 (24-68)	NS
IMC >= 25 pre TH (n(%))	26(74,3)	12(66,7)	NS
Obesidad (IMC >= 30) pre TH (n(%))	5(14,3)	7(38,9)	0,043
DM pre TH (n(%))	9(25)	9(50)	NS
HTA pre TH (n(%))	7(19,4)	6(33,3)	NS
Dislipemia pre TH (n(%))	4(11,1)	6(33,3)	0,056
Enf CV global pre TH (n(%))	3(8,3)	1(5,9)	NS
Esteatosis explante (AP) (n(%))	4(11,1)	4(22,2)	NS
Tabaco pre TH (n(%))	8(22,2)	1(5,6)	NS
PBE (n(%))	8(22,2)	1(5,6)	NS
ENCEFALOPATÍA (n(%))	27(58,3)	6(33,3)	NS
HDA (n(%))	13(36,1)	4(22,2)	NS
DESCOMPENSACIÓN HIDRÓPICA (n(%))	34(94,4)	15(83,3)	NS
Desarrollo CHC (n(%))	1(2,8)	7(38,9)	0,001
Puntuación Child-Pugh pre-TH (mediana (rango))	10 (8-13)	10 (6-12)	0,055

IMC: Índice de masa corporal; TH: trasplante hepático; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; Enf CV: enfermedad cardiovascular; AP: anatomía patológica; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; HDA: hemorragia digestiva alta; CHC: hepatocarcinoma; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa.

- **CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE:**

En las **tablas 3 y 4** se muestran las características de los donantes en los tres grupos de pacientes (Tabla 5) y la comparación de los donantes de las Cirrosis por EHDG y las Cirrosis por OH (Tabla 6). No se apreciaron diferencias ni en el sexo, ni la edad ni la esteatosis ni el IMC así como en el resto de variables analizadas.

TABLA 3: ANALISIS DESCRIPTIVO: OH vs EHNA vs CRIPTOGÉNICA: Características del Donante:

	OH (n= 49)	EHDG (n=18)	CRIPTOGÉNICA (n=7)
Sexo donante (n(% Mujeres))	21(42,9)	11(61,1)	4(57,1)
Edad donante (mediana años (rango))	56 (15-81)	52 (21-73)	60 (19-82)
IMC donante (kg/m2) (mediana (rango))	24,8 (19-39,5)	25,8 (20-29,7)	24,5 (21,5-33,2)
Días UCI donante (mediana (rango))	1 (1-14)	1 (1-24)	1 (1-6)
HTA donante (n(%))	18(36,7)	5(27,8)	2(28,6)
DM donante (n(%))	5(10,2)	0(0)	1(14,3)
Esteatosis injerto (AP) (n(%))	3(6,1)	1(5,6)	0(0)

IMC: Índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; AP: anatomía patológica; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa; UCI: unidad de cuidados intensivos

TABLA 4: ANALISIS BIVARIADO: OH vs EHDG: Características del Donante:

	OH (n=36)	EHDG (n=18)	P
Sexo donante (n(% Mujeres))	18(50)	11(61,1)	NS
Edad donante (mediana años (rango))	57,5 (15-81)	52 (21-73)	NS
IMC donante (kg/m2) (mediana (rango))	24,77 (19-39,5)	25,83 (20-29,7)	NS
Días UCI donante (mediana (rango))	2 (1-14)	1 (1-24)	NS
HTA donante (n(%))	12(33,3)	5(27,8)	NS
DM donante (n(%))	4(11,1)	0(0)	NS
Esteatosis injerto (AP) (n(%))	3(8,6)	1(6,7)	NS

IMC: Índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; AP: anatomía patológica; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa; UCI: unidad de cuidados intensivos

- **ESTUDIO POST-TRASPLANTE : ANÁLISIS DESCRIPTIVO (OH VS EHDG VS CC pura) Y ANÁLISIS BIVARIADO (OH VS EHDG)**

Evolución y complicaciones en el post-trasplante inmediato:

En la **Tabla 5** se muestran las complicaciones ocurridas en el post-TH en los tres grupos de pacientes. Las cirrosis por EHDG presentaron un 11,1% de complicaciones neurológicas frente a un 71,4% en las CC puras y un 34,7% en las cirrosis por OH. La incidencia de infecciones post-trasplante inmediato fue menor en las cirrosis por EHDG (16,7% frente a un 57,1% en las CC puras y un 36,7% en las cirrosis por OH) así como las complicaciones respiratorias (17% en el subgrupo de cirrosis por EHDG, 44,9% en las cirrosis por OH y 57,1% en las CC puras).

Las complicaciones vasculares (trombosis vena porta, arteria hepática y/o venas suprahepáticas) fueron similares en el grupo de cirrosis por EHDG (0%) y por OH (6,1), y superior en el subgrupo de CC puras (42,9).

La incidencia de disfunción primaria del injerto (DPI), insuficiencia renal precoz post-trasplante y complicaciones biliares fue similar en los grupos de TH por EHDG y TH por OH con una tendencia en las CC puras a presentar menos complicaciones biliares.

La incidencia de rechazo fue más elevada en los TH por CC puras con un 42,9% y similar en los otros dos grupos, con un 11,1% en los TH por EHDG y un 16,7% en los TH por OH.

La inmunosupresión al alta hospitalaria fue similar en los TH por EHDG y OH, con más micofenolato, prednisona y everolimus/sirolimus y menor de ciclosporina y tacrólimus en el grupo de CC puras.

Tabla 5: ANÁLISIS DESCRIPTIVO: OH vs EHDG vs CRIPTOGÉNICA
Complicaciones post-trasplante inmediato, rechazo e inmunosupresión al alta:

	OH (n=49)	EHDG (n=18)	CRIPTOGÉNICA (n=7)
Disfunción primaria injerto (DPI) (n(%))	17(35,4)	8(44,4)	3(42,9)
Infección (n(%))	18(36,7)	3(16,7)	4(57,1)
Complicaciones Neurológicas (n(%))	17(34,7)	2(11,1)	5(71,4)
Insuficiencia renal precoz (n(%))	21(42,9)	6(33,3)	2(28,6)
Complicaciones Respiratorias (n(%))	22(44,9)	3(16,7)	4(57,1)
Complicaciones Vasculares (n(%))	3(6,1)	0(0)	3(42,9)
Complicaciones Biliares (n(%))	12(24,5)	6(33,3)	1(14,3)
Rechazo (n(%))	8(16,7)	2(11,1)	3(42,9)
Ciclosporina al alta (n(%))	28(62,2)	13(72,2)	2(40)
Tacrolimus al alta (n(%))	15(33,3)	5(27,8)	1(20)
Prednisona al alta (n(%))	40(88,9)	15(83,3)	5(100)
Micofenolato al alta (n(%))	15(33,3)	5(27,8)	4(80)
Sirolimus/everolimus al alta (n(%))	3(6,7)	0(0)	1(20)

EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa; OH: alcohol

En la **Tabla 6** se muestra la comparación entre los pacientes TH por Cirrosis OH frente a los pacientes TH por EHDG. Las complicaciones neurológicas y las complicaciones respiratorias fueron más frecuentes en los pacientes TH por OH aun sin alcanzar la significación estadística.

La incidencia de disfunción primaria del injerto (DPI), insuficiencia renal precoz post-trasplante, complicaciones biliares y vasculares fueron similares en ambos grupos.

Tampoco hubo diferencias en la incidencia de rechazo ni en el tipo de inmunosupresión al alta hospitalaria.

Tabla 6: ANALISIS BIVARIADO: OH vs EHDG: Complicaciones post-trasplante inmediato, Rechazo e inmunosupresión al alta:

	OH (n=36)	EHDG (n=18)	P
Disfunción primaria injerto (DPI)(n(%))	13(37,1)	8(44,4)	NS
Infección (n(%))	12(33,3)	3(16,7)	NS
Complicaciones Neurológicas (n(%))	11(30,6)	2(11,1)	0,1
Insuficiencia renal precoz (n(%))	16(44,4)	6(33,3)	NS
Complic. Respiratorias (n(%))	14(38,9)	3(16,7)	0,087
Complicaciones Vasculares (n(%))	3(8,3)	0(0)	NS
Complicaciones Biliares (n(%))	9(25)	6(33,3)	NS
Rechazo (n(%))	6(17,1)	2(11,1)	NS
Ciclosporina al alta (n(%))	18(56,3)	13(72,2)	NS
Tacrolimus al alta (n(%))	12(37,5)	5(27,8)	NS
Prednisona al alta (n(%))	27(84,4)	15(83,3)	NS
Micofenolato al alta (n(%))	13(40,6)	5(27,8)	NS
Sirolimus/everolimus al alta (n(%))	0(0)	1(3,1)	NS

EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa

Estudio del desarrollo de complicaciones metabólicas y desarrollo de enfermedad cardiovascular en el post-trasplante hepático (global, al año, al tercer y al quinto año post-trasplante):

En la **Tabla 7** se detallan los datos del post-trasplante global, referentes al IMC, sobrepeso, obesidad, HTA, diabetes, dislipemia, hiperuricemia, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica y/o accidente cerebro-vascular (ACV)), consumo de OH y tabaquismo en los tres grupos de pacientes.

La incidencia de sobrepeso, obesidad, HTA, diabetes, dislipemia, hiperuricemia, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular a los 5 años post-trasplante fue prácticamente idéntica en el grupo de pacientes TH por EHDG y TH por OH. Sin embargo, el tabaquismo fue más prevalente en los pacientes TH por OH que en los

pacientes TH por EHDG (14,6% frente a un 0% respectivamente).

Los TH por CC puras presentaron ligeramente más dislipemia y sobrepeso y menos diabetes. Ninguno de estos pacientes desarrolló Insuficiencia renal.

TABLA 7: ANÁLISIS DESCRIPTIVO: OH vs EHDG vs CRIPTOGÉNICA
Complicaciones metabólicas y enfermedad cardiovascular global a 5 años post-trasplante:

	OH (n=49)	EHDG (n=18)	CRIPTOGÉNICA (n=7)
HTA post TH (n(%))	25(61)	13(72,2)	2(66,7)
DL post TH (n(%))	30(73,2)	14(77,8)	3(100)
DM post TH (n(%))	22(53,7)	10(55,6)	1(33,3)
IMC post TH >/= 25 (n(%))	37(92,5)	14(82,4)	3(100)
Obesidad post TH (IMC >/= 30) (n(%))	20(50)	8(47)	2(66,7)
Hiperuricemia post TH (n(%))	9(22)	4(22,2)	1(33,3)
Insuficiencia renal post TH (n(%))	13(31,7)	8(44,4)	0(0)
OH post TH (n(%))	2(4,9)	1(5,6)	0(0)
Tabaco post TH (n(%))	6(14,6)	0(0)	0(0)
Enf.CV post TH (n(%))	7(17,1)	4(22,2)	1(25)
Esteatosis post TH (n(%)) (ecográfica)	7(17,1)	6(33,3)	0(0)
Tiempo de seguimiento (media años (DE))	6,2(3,9)	6,5(3,4)	5,3(6,4)

IMC: Índice de masa corporal; TH: trasplante hepático; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; HTA: hipertensión arterial; Enf CV: enfermedad cardiovascular; OH: alcohol; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa; DE: desviación estandar

En la **Tabla 8** se comparan los TH por EHDG vs TH por OH. Tampoco se apreciaron diferencias en cada una de las variables citadas apreciándose un mayor porcentaje de pacientes con tabaquismo en el grupo OH aun sin alcanzar la significación estadística.

TABLA 8: ANÁLISIS BIVARIADO: OH vs EHDG: Complicaciones metabólicas y enfermedad cardiovascular global a 5 años post-trasplante:

Total a 5 años de seguimiento:	OH (n=36)	EHDG (n=18)	p
HTA post TH (n(%))	19(63,3)	13(72,2)	NS
DL post TH (n(%))	22(73,3)	14(77,8)	NS
DM post TH (n(%))	19(63,3)	10(55,6)	NS
IMC post TH \geq 25 (n(%))	26(89,7)	14(82,4)	NS
Obesidad post TH (IMC \geq 30) (n(%))	14(48,3)	8(47,1)	NS
Hiperuricemia post TH (n(%))	7(23,3)	4(22,2)	NS
Insuficiencia renal post TH (n(%))	10(33,3)	8(44,4)	NS
OH post TH (n(%))	1(3,3)	1(5,6)	NS
Tabaco post TH (n(%))	5(18,5)	0(0)	0,019
Enf.CV post TH (n(%))	6(20)	4(22,2)	NS
Tiempo de seguimiento (media años (DE))	5,8(3,5)	6,5(3,4)	NS

IMC: Índice de masa corporal; TH: trasplante hepático; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; HTA: hipertensión arterial; Enf CV: enfermedad cardiovascular; OH: alcohol; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa; DE: desviación estándar

La comparación entre el grupo de TH por OH frente a TH por EHDG respecto al desarrollo de factores de riesgo cardiovascular, eventos cardiovasculares y esteatosis al 1er, 3er y 5 año se muestra en las **Tablas 9,10 y 11**.

-En el primer año post-TH (**Tabla 9**) las complicaciones cardiovasculares fueron similares entre ambos grupos a excepción de una mayor prevalencia de tabaquismo en los TH por OH.

-En el 3^{er} año post-TH (**Tabla 10**), hubo más prevalencia de tabaquismo en los TH por OH y los eventos CV y la Insuficiencia renal fueron más frecuentes en el grupo de pacientes TH por EHDG.

-En el 5^o año post-TH (**Tabla 11**) la incidencia de insuficiencia renal (IR) fue superior en el grupo de TH por EHDG y el tabaquismo de nuevo fue más prevalente en el grupo de TH por OH.

La incidencia de consumo de alcohol o recidiva alcohólica (en los trasplantados por OH), fue también similar en ambos subgrupos en cualquier año.

TABLA 9: ANALISIS BIVARIADO: OH vs EHDG: Complicaciones metabólicas y enfermedad cardiovascular al 1er año post-trasplante:

Al 1er año de seguimiento:	OH (n=31)	EHDG (n=18)	p
HTA post TH (n(%))	14(45,2)	9(50)	NS
DL post TH (n(%))	17(54,8)	12(66,7)	NS
DM post TH (n(%))	16(51,6)	9(50)	NS
IMC post TH \geq 25 (n(%))	24(82,8)	14(82,4)	NS
Obesidad post TH (IMC \geq 30) (n(%))	9(31)	8(47,1)	NS
Hiperuricemia post TH (n(%))	5(16,1)	2(11,1)	NS
Insuficiencia renal post TH (n(%))	8(25,8)	5(27,8)	NS
OH post TH (n(%))	0(0)	0(0)	NS
Tabaco post TH (n(%))	3(11,1)	0(0)	0,073
Enf.CV post TH (n(%))	4(12,9)	1(5,6)	NS
Tiempo de seguimiento (media años (DE))	5,8(3,5)	6,5(3,4)	NS

IMC: Índice de masa corporal; TH: trasplante hepático; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; HTA: hipertensión arterial; Enf CV: enfermedad cardiovascular; OH: alcohol; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa; DE: desviación estándar

TABLA 10: ANALISIS BIVARIADO: OH vs EHDG: Complicaciones metabólicas y enfermedad cardiovascular al 3er año post-trasplante:

Al 3er año de seguimiento:	OH (n=30)	EHDG (n=16)	p
HTA post TH (n(%))	18(60)	9(56,3)	NS
DL post TH (n(%))	15(50)	11(68,8)	NS
DM post TH (n(%))	15(50)	8(50)	NS
IMC post TH \geq 25 (n(%))	24(85,7)	12(75)	NS
Obesidad post TH (IMC \geq 30) (n(%))	10(35,7)	7(43,8)	NS
Hiperuricemia post TH (n(%))	3(10)	3(18,8)	NS
Insuficiencia renal post TH (n(%))	3(10)	6(37,5)	0,028
OH post TH (n(%))	1(3,3)	1(6,3)	NS
Tabaco post TH (n(%))	4(15,4)	0(0)	0,049
Enf.CV post TH (n(%))	1(3,3)	3(18,8)	0,085
Tiempo de seguimiento (media años (DE))	5,8(3,5)	6,5(3,4)	NS

IMC: Índice de masa corporal; TH: trasplante hepático; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; HTA: hipertensión arterial; Enf CV: enfermedad cardiovascular; OH: alcohol; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa; DE: desviación estándar

TABLA 11: ANÁLISIS BIVARIADO: OH vs EHDG: Complicaciones metabólicas y enfermedad cardiovascular al 5º año post-trasplante:

Al 5º año de seguimiento:	OH (n=28)	EHDG (n=15)	p
HTA post TH (n(%))	17(60,7)	10(66,7)	NS
DL post TH (n(%))	17(60,7)	9(60)	NS
DM post TH (n(%))	16(57,1)	8(53,3)	NS
IMC post TH \geq 25 (n(%))	24(85,7)	10(76,9)	NS
Obesidad post TH (IMC \geq 30) (n(%))	11(39,3)	7(53,8)	NS
Hiperuricemia post TH (n(%))	3 (10,7)	2(13,3)	NS
Insuficiencia renal post TH (n(%))	2(7,1)	4(26,7)	NS
OH post TH (n(%))	1(3,6)	1(6,7)	NS
Tabaco post TH (n(%))	4(16,7)	0(0)	0,047
Enf.CV post TH (n(%))	3(10,7)	1(6,7)	NS
Tiempo de seguimiento (media años (DE))	5,8(3,5)	6,5(3,4)	NS

IMC: Índice de masa corporal; TH: trasplante hepático; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; HTA: hipertensión arterial; Enf CV: enfermedad cardiovascular; OH: alcohol; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa; DE: desviación estándar

Estudio de la aparición de Esteatosis en el post-trasplante hepático (global, al año, al tercer y al quinto año post-trasplante):

En la **Tabla 7** se muestra también la incidencia de esteatosis ecográfica en los tres grupos de pacientes a lo largo del tiempo, mostrándose superior en los TH por EHDG. Y en la **tabla 12** la comparación entre los TH por OH y los TH por EHDG, observando una incidencia ligeramente superior de esteatosis sobre todo en el análisis del 3^{er} año en los pacientes por EHDG, alcanzando casi la significación estadística (31 vs 5% respectivamente) con un porcentaje global a 5 años de seguimiento similar entre ambos grupos.

TABLA 12: ANÁLISIS BIVARIADO: OH vs EHDG: Incidencia de esteatosis ecográfica en el post-TH global, al 1er, 3er y al 5º año:

Esteatosis post TH (ecográfica) (n(%))	OH (n=36)	EHDG (n=18)	P
AL 1er año de seguimiento	1(3,3)	3(18,8)	NS
AL 3er año de seguimiento	2(6,9)	5(31,3)	0,09
AL 5º año de seguimiento	6(21,4)	5(33,3)	NS
Global a 5 años de seguimiento	7(25,9)	6(35,3)	NS

OH: alcohol; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa; TH: trasplante hepático

Otras complicaciones post-TH analizadas:

En las **Tabla 13 y 14** se muestran las complicaciones de desarrollo de autoinmunidad, desarrollo de tumores *de novo*, recidiva de CHC y alteraciones analíticas post-TH:

-Autoinmunidad *de novo* post-TH:

Las CC puras presentaron un llamativo porcentaje de autoinmunidad de novo post-trasplante, un 33,3%, frente a un 0 y un 2.5% en los TH por EHDG y OH respectivamente.

-Complicaciones tumorales de novo post-TH:

La aparición de los tumores de novo fue más frecuente en los pacientes trasplantados por cirrosis criptogénica que en el resto de pacientes (67,5% vs 17,6 en los TH por OH y 0% en los TH por EHDG).

-Recidiva de CHC:

La recidiva de CHC fue superior en los pacientes trasplantados por EHDG y al comparar los TH por EHDG frente a los TH por alcohol, también fue superior pero sin alcanzar la significación estadística.

-Disfunción analítica de las pruebas de función hepática (PFH) mayor de 6 meses post-trasplante, debida a cualquier causa:

El 66,7% de los trasplantados por OH y el 50% de los trasplantados por CC pura presentaron deterioro de las pruebas de función hepática mayor de 6 meses y por cualquier causa, en cualquier momento durante un seguimiento de 5 años post-trasplante, frente a un 33,3% en los TH por EHDG.

Al comparar los trasplantados por OH frente a los trasplantados por EHDG, los trasplantados por OH mostraron mayor porcentaje de disfunción analítica al seguimiento (62,1%), en comparación con los trasplantados por EHDG (35,3%) aun sin alcanzar la significación estadística (p=0,079).

Re-trasplante hepático:

Tres pacientes sufrieron un retrasplante, 2 en el grupo OH ambos por trombosis de la arteria hepática en el post-TH precoz y uno en el grupo de CC pura por una trombosis de las venas suprahepáticas también en el post-TH precoz.

TABLA 13: ANÁLISIS DESCRIPTIVO: OH vs EHDG vs CRIPTOGÉNICA: Otras complicaciones globales a 5 años post-trasplante y mortalidad global:

	OH (n=49)	EHDG (n=18)	CRIP TOGÉNICA (n=7)
Disfunción analítica > 6 meses (n(%))	26(66,7)	6(35,3)	1(50)
Autoinmunidad de novo post TH (n(%))	1(2,5)	0(0)	1(33,3)
Tumores <i>de novo</i> (n(%))	7(17,5)	0(0)	2(66,7)
Recidiva CHC (n(%))	1(2,5)	2(11,1)	0(0)
Retrasplante (n(%))	2(4,3)	0(0)	1(14,3)
Exitus (n(%))	19 (38,8)	3 (16,7)	4 (57,1)

TH: trasplante hepático; CHC: hepatocarcinoma; OH: alcohol; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa

TABLA 14: ANÁLISIS BIVARIADO: OH VS EHDG: Otras complicaciones globales a 5 años post-trasplante y mortalidad global:

	OH (n=36)	EHDG (n=18)	P
Disfunción analítica (n(%))	18(62,1)	6(35,3)	0,079
Autoinmunidad de novo post TH (n(%))	1(3,4)	0(0)	NS
Tumores de novo (n(%))	3(10,3)	0(0)	NS
Recidiva CHC (n(%))	1(3,4)	2(11,1)	NS
Retrasplante (n(%))	2(5,9)	0(0)	NS
Exitus (n(%))	12(33,3)	3(16,7)	0,167

TH: trasplante hepático; CHC: hepatocarcinoma; OH: alcohol; EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa

Comparación de datos analíticos al primer, tercer y quinto año post-trasplante entre los TH por EHDG y los TH por OH: (tabla 15)

En cuanto a la comparación de datos analíticos de glucosa, creatinina, ácido úrico, colesterol total, triglicéridos, GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina total, IQ, hemoglobina, leucocitos y plaquetas, al primer, tercer y quinto año, únicamente destacó una tendencia a presentar mayores cifras de glucemia y menores de plaquetas al tercer año de seguimiento en el grupo de pacientes trasplantados por OH; y una tendencia a cifras más elevadas de colesterol total y GGT al quinto año en este mismo grupo de pacientes, todo ello, con diferencias estadísticamente significativas. El resto de parámetros analíticos mostraron una evolución similar.

Tabla 15: ANÁLISIS BIVARIADO: OH vs EHDG: Comparación de datos analíticos al primer, tercer y quinto año post-trasplante:

DATOS ANALÍTICOS (medias)	1er año seguimiento			3er año seguimiento			5º año seguimiento		
	OH (n=36)	EHDG (n=18)	P	OH (n=36)	EHDG (n=18)	P	OH (n=36)	EHDG (n=18)	P
Glucosa	117,9	120,7	NS	134,6	111,4	0,03	126,6	125,1	NS
Creatinina	1,2	1,3	NS	1,2	1,3	NS	1,2	1,1	NS
Ac.úrico	6,5	6,5	NS	6,4	6,8	NS	6,5	5,9	NS
Colesterol total	211,2	198,4	NS	219,1	204,6	NS	227,2	180,9	0,002
Triglicéridos	145,7	212,5	NS	155,9	175,8	NS	150,2	150,9	NS
GOT	28,9	37,9	NS	33,6	35	NS	32,5	37,7	NS
GPT	34,2	46,4	NS	31,7	29,3	NS	40,3	36,7	NS
GGT	111,2	59,2	NS	120,2	61,4	NS	143,5	51	0,047
FA	124,9	101,3	NS	120,9	95,1	NS	110,5	86,3	NS
Bilirrubina total	1	0,9	NS	2	0,7	NS	0,9	0,7	NS
Índice de Quick	93,6	91,3	NS	94,9	92,2	NS	96,2	93,9	NS
Hemoglobina	13,5	13	NS	14	13,1	NS	14,2	13,7	NS
Plaquetas	156.653	166.705	NS	145.103	187625	0,02	156.653	193.666	NS
Leucocitos	6254	5550	NS	2076	1691	NS	1779	1856	NS

Mortalidad y causas de mortalidad:

En las **tablas 13 y 14** se muestra el número y porcentaje de pacientes que han fallecido durante el seguimiento. El porcentaje de pacientes que fallecieron en el grupo de TH por EHDG fue menor que el resto de los grupos.

No hubo diferencias significativas al comparar la mortalidad entre el grupo de TH por OH frente al grupo de TH por EHDG (33,3% vs 16,7%, p=ns) con una tendencia a una mayor supervivencia en el grupo de EHDG.

La principal causa de mortalidad (figura 2) en los pacientes trasplantados por OH fueron las relacionadas con el estado de inmunosupresión en un 41,2% (sobre todo infecciones) y en segundo lugar los tumores de novo en un 23,5%.

Los trasplantados por EHDG mostraron como principal causa de muerte la recidiva

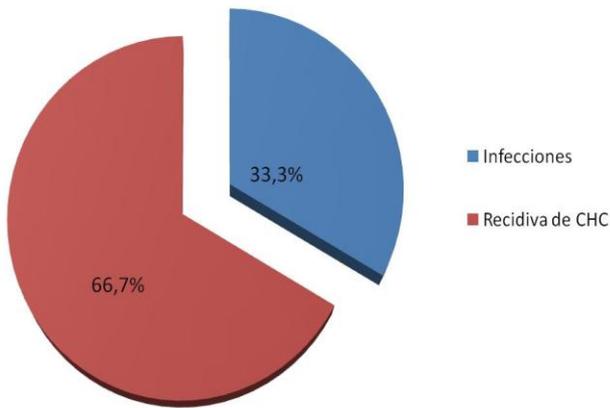
de CHC (66,7%) y en segundo lugar causas relacionadas con la inmunosupresión (sobretudo infecciones) (33,3%).

Por último, los trasplantados por CC "pura" presentaron como principal causa de mortalidad las relacionadas con el estado de inmunosupresión (50%) y en segundo lugar los eventos cardiovasculares (25%) y el fallo hepático por disfunción del injerto (25%).

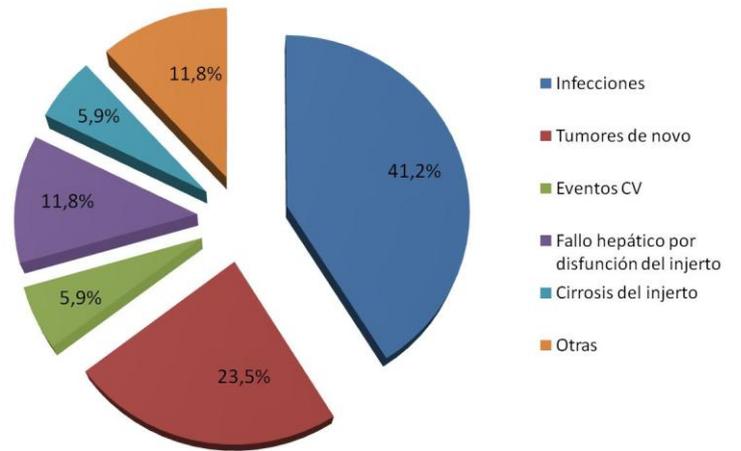
FIGURA 2: Causas de mortalidad:

2.1 A) Análisis descriptivo en OH vs EHDG vs Criptogénica

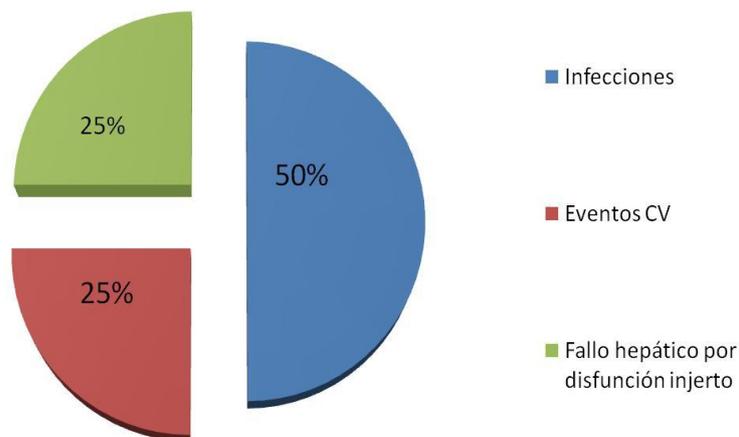
CAUSAS DE MORTALIDAD postTH por EHDG



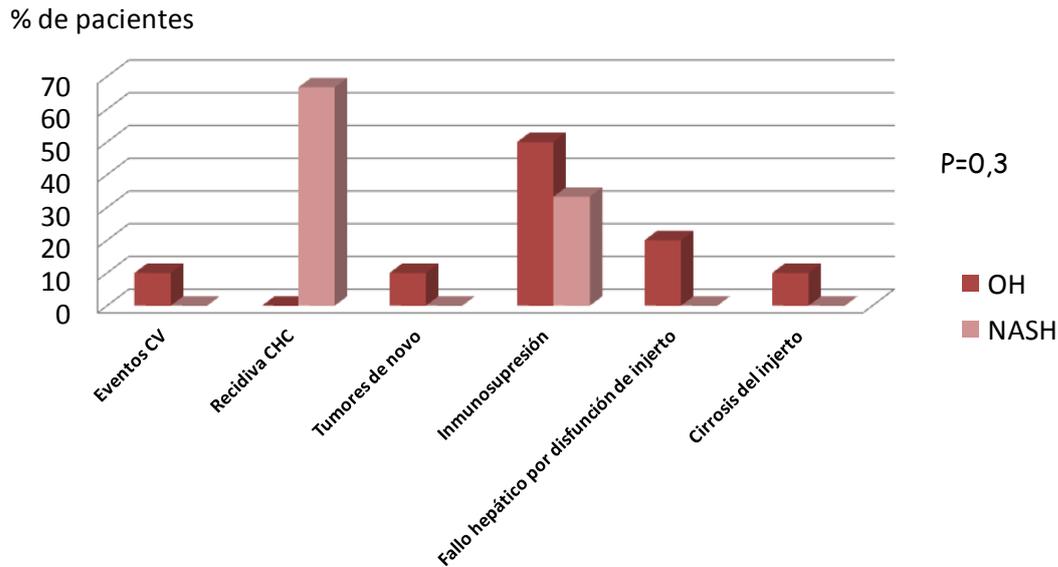
CAUSAS DE MORTALIDAD postTH por OH



CAUSAS DE MORTALIDAD postTH por CC pura



2.2 B) Análisis bivariado OH vs EHDG: Causas de mortalidad:



- **SUPERVIVENCIA POST-TRASPLANTE**

Supervivencia global a los 5 años:

En la figura 3 se muestran las curvas de supervivencia en los 3 grupos de pacientes, siendo el porcentaje de supervivencia en el grupo de TH por OH, EHDG y CC pura del 83,7%, 88,9% y 42,9% respectivamente al 1^{er} año, 75,5%, 88,9% y 42,9% respectivamente al 3^{er} y del 69,4%, 83,3% y 42,9% respectivamente al 5^o año aun sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa (p=0,1).

La supervivencia fue superior en los TH por EHDG que en el resto de los grupos. Los trasplantados por CC pura tuvieron un mortalidad en el post-trasplante precoz mucho mayor que los otros dos grupos.

En la Figura 4 se muestra las curvas de supervivencia de los TH por OH frente a los TH por EHDG. La supervivencia en el grupo de TH por OH y EHDG fue del 83,3% y 88,9% respectivamente al 1^{er} año, 77,8% y 88,9% respectivamente al 3^{er} año y del 72,2% y 83,3% respectivamente al 5^o año, apreciándose una mayor supervivencia en los TH por EHDG aun sin alcanzar la significación estadística (p=0.21).

FIGURA 3: CURVA DE SUPERVIVENCIA OH vs EHDG vs CRIPTOGÉNICA

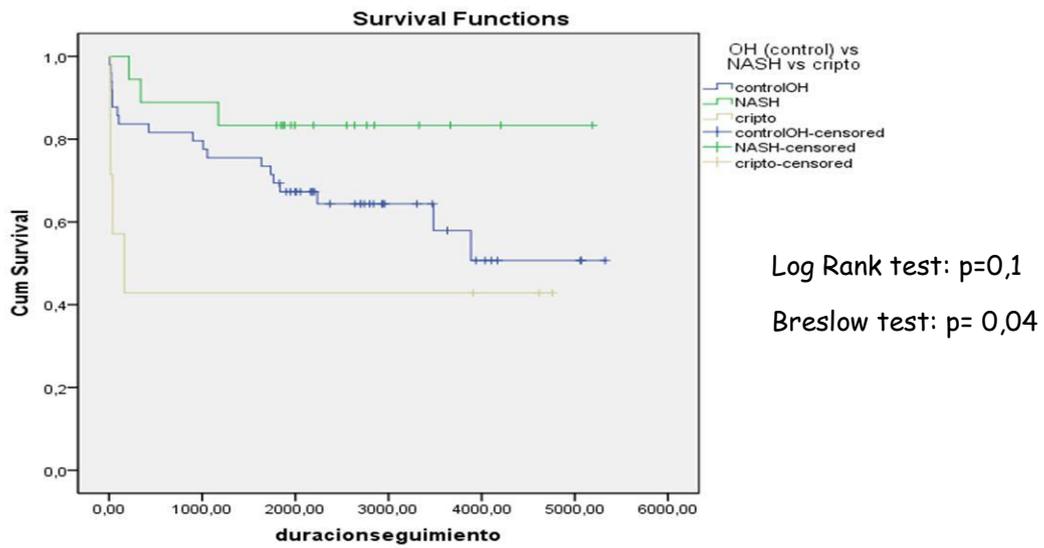
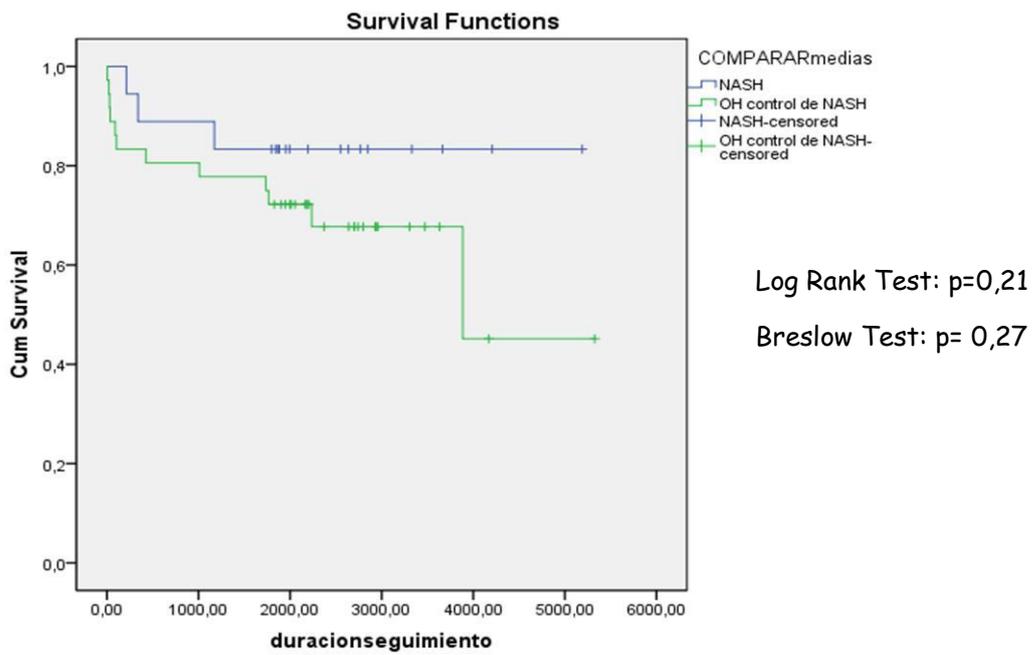


FIGURA 4: CURVA DE SUPERVIVENCIA OH vs EHDG



5. DISCUSIÓN

De los pacientes que llegan al trasplante hepático con el diagnóstico de cirrosis criptogénica (CC) o desconocida, la mayoría de éstos corresponden a cirrosis secundaria a enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG). El diagnóstico de cirrosis por EHDG es difícil en estadios finales de la enfermedad y el conocimiento de los antecedentes así como la exclusión de otras causas de enfermedad hepática es la forma de llegar al diagnóstico. En nuestra serie, la mayoría de nuestros pacientes trasplantados por cirrosis criptogénica correspondieron a cirrosis secundaria a EHDG, al igual que en otras series publicadas ^{24,26}.

De hecho de 25 pacientes con cirrosis criptogénica, 18 (72%) correspondían a cirrosis por EHDG siendo la prevalencia de DM, dislipemia, obesidad e HTA superior al resto de los grupos comparados y en concreto la dislipemia y la obesidad superior al grupo de pacientes trasplantados por OH. Entre las complicaciones hepáticas pre-TH, es destacable que aun sin ser estadísticamente significativo, la prevalencia de PBE y encefalopatía fue menor en los pacientes con EHDG que en los pacientes con cirrosis OH, probablemente traduciendo una enfermedad hepática más avanzada (a pesar de igual puntuación de Child). Sin embargo, la prevalencia de CHC fue mayor en el grupo de EHDG que en los pacientes con cirrosis OH (38,9 en EHDG vs 2,8% en OH), porcentaje algo superior al descrito en otras series ^{29,31}. En el trabajo de Malik describen una prevalencia de CHC en los pacientes con EHDG al menos similar al descrito en otras indicaciones ²⁹. Esta mayor prevalencia de CHC en los pacientes con cirrosis por EHDG podría estar en relación con un mayor porcentaje de obesidad y diabetes en estos pacientes, complicaciones metabólicas que son en sí mismas un factor de riesgo para el desarrollo de CHC como se ha podido observar en distintas series ^{33,34,35}.

Otro aspecto importante es el relacionado al aumento de las indicaciones de TH por EHDG, sobre todo en los países occidentales llegando a situarse en la 4ª

indicación de TH ^{24,26,27}. En nuestra serie el TH por EHDG es una indicación creciente si bien la frecuencia de TH por cirrosis secundaria a EHDG sigue siendo un porcentaje escaso en nuestro centro (2,7% del total de TH en el último periodo analizado).

La principal preocupación en estos pacientes es la evolución en el post-TH no sólo desde el punto de vista de la recurrencia de la enfermedad de base si no del posible desarrollo de complicaciones o eventos cardio-vasculares debido a sus características basales de mayor sobrepeso/obesidad, dislipemia, HTA y diabetes que están presentes en la mayoría de ellos ^{28,32}.

En los últimos años varios artículos han sido publicados intentando ver la evolución de estos pacientes tras el TH a corto y medio plazo. La mayoría de ellos han ido demostrando que la evolución post-TH a corto y medio plazo es similar desde el punto de vista de supervivencia en relación a otras etiologías de TH ^{24,27}.

Sin embargo existe más controversia acerca de si existe un aumento en el desarrollo de complicaciones o eventos cardio-vasculares ²⁸.

En nuestra serie, apreciamos que el porcentaje de complicaciones infecciosas, respiratorias y neurológicas en el post-trasplante inmediato fue mayor en los pacientes con OH que en los pacientes con EHDG, este hecho probablemente esté en relación con un mayor estado de inmunosupresión característico de los pacientes con cirrosis enólica, así como una enfermedad hepática más avanzada al momento del trasplante visualizado en nuestra serie. No hubo diferencias en la incidencia de rechazo, disfunción primaria ni insuficiencia renal.

Cuando analizamos la prevalencia de desarrollo de complicaciones metabólicas y desarrollo de eventos cardio-vasculares tan sólo encontramos una mayor prevalencia de Insuficiencia renal y de eventos cardiovasculares al 3er año en los pacientes con EHDG frente a los pacientes TH por OH, igualándose estas complicaciones al 5º año post-TH. Este aspecto podría explicarse debido a que el

peso de la inmunosupresión en el post-TH es casi superior a la enfermedad de base cuando los factores de riesgo pre y post-TH son similares. De hecho en nuestro trabajo, a pesar de que la diabetes mellitus, la HTA, la dislipemia y la obesidad eran más prevalentes en el grupo de TH por EHDG, tan sólo la obesidad fue estadísticamente significativa. También, el peor control de las complicaciones metabólicas en el grupo de OH pudiera haber influido en que las complicaciones cardio-vasculares sean iguales en ambos grupos al 5º año. De hecho, al analizar la evolución analítica así como la existencia de disfunción analítica de

más de 6 meses de evolución, apreciamos que era mayor en los TH por OH así como que las cifras de glucemia, triglicéridos y colesterol, traduciendo un peor control de los factores de riesgo cardio-vascular o de recidiva enólica. Quizá, en el post-TH en los pacientes con EHDG, la insistencia en el control de estos factores de riesgo metabólicos es mayor, no siendo igual en los pacientes con TH por OH, donde la abstinencia de alcohol supone la primera preocupación.

Respecto a la indicación de TH por cirrosis criptogénica "pura", se pueden extraer pocas conclusiones debido al escaso número de pacientes en el subgrupo. Tan sólo destacar el alto porcentaje de mujeres y la alta tasa de autoinmunidad *de novo* en el post-TH, traduciendo probablemente que se tratase de Cirrosis autoinmunes no diagnosticadas en el pre-TH.

Una de las limitaciones de nuestro trabajo fue, además del tamaño de la muestra, la ausencia de biopsias de protocolo en nuestros pacientes para analizar la recidiva de la enfermedad de base. Mediante historia clínica se analizó la recidiva enólica pero la escasa cantidad de pacientes biopsiados no ha permitido extraer conclusiones sobre la recidiva de la EHDG post-TH.

Al analizar la supervivencia post-TH no encontramos diferencias en la supervivencia al 1er, 3er ni 5º año post-TH a pesar de una mayor prevalencia de CHC en el grupo de EHDG.

En cuanto a las causas de mortalidad, las principales en el grupo OH fueron las relacionadas con el desarrollo de infecciones en el post-TH inmediato y con la aparición de tumores *de novo*. En el grupo de EHDG, las principales causas de mortalidad fueron la recidiva de CHC y en segundo lugar las relacionadas con el desarrollo de infecciones. El CHC siempre se ha asociado a peor pronóstico post-TH debido a la posibilidad de recurrencia post-TH. Sin embargo, en el contexto del TH por EHDG, otros trabajos no han implicado al CHC con un peor pronóstico post-TH^{24,29}, siendo al parecer de curso más indolente, no sólo en el post-TH si no también fuera del contexto del TH tal y como demuestra el trabajo de Reddy y cols³⁰ publicado recientemente. En nuestra serie la recidiva de CHC post-TH fue algo superior al TH por EHDG pero sin alcanzar la significación estadística, sin embargo fue la principal causa de muerte en los TH por EHDG.

Así pues las principales conclusiones de nuestro estudio son:

- (i) La principal indicación de cirrosis criptogénica es la EHDG en nuestro centro.
- (ii) La indicación de TH por EHDG está aumentando en nuestro medio pero no alcanza las cifras de otros países como puede ser EEUU.
- (iii) La evolución post-TH de los pacientes con EHDG es similar a los pacientes trasplantados por alcohol
- (iv) La incidencia de eventos cardio-vasculares post-TH es superior al 3^{er} año post-TH en los TH por EHDG que en los TH por alcohol pero similar al 5^o año.
- (v) La prevalencia de CHC es superior en los pacientes TH por EHDG siendo la principal causa de mortalidad la recidiva de CHC
- (vi) Los trasplantados por alcohol parecen tener un peor control de las complicaciones metabólicas y/o una mayor recidiva alcohólica.

En resumen, el TH por EHDG es una indicación aceptable de TH con buenos resultados a medio plazo. El control de los factores de riesgo metabólicos es fundamental para una buena evolución post-TH. Un mejor control de los factores de riesgo metabólico es fundamental también en las otras indicaciones de TH, en especial en el TH por cirrosis enólica.

6. CONCLUSIÓN

La mayoría de los pacientes trasplantados por CC en nuestro centro corresponden a una cirrosis secundaria a EHDG.

El porcentaje de pacientes trasplantados por EHDG está aumentando en nuestro medio pero no alcanza las cifras de otros países como puede ser EEUU.

El porcentaje de mujeres es mayor en las cirrosis por EHDG y CC puras.

La prevalencia de CHC pre-trasplante es significativamente mayor en el grupo de pacientes con EHDG.

La prevalencia de tabaquismo pre y post-trasplante es mayor en el grupo de TH por OH.

La evolución post-TH de los pacientes TH por EHDG en relación a complicaciones metabólicas y enfermedad cardiovascular es idéntica a la de los pacientes trasplantados por una cirrosis enólica.

La esteatosis ecográfica post-trasplante aparece de forma más temprana en los pacientes TH por EHDG pero la prevalencia es muy similar a los 5 años de seguimiento.

La supervivencia global a 5 años de seguimiento post-trasplante es ligeramente superior en los TH por EHDG que en los pacientes trasplantados por cirrosis enólica pero sin alcanzar la significación estadística.

La recidiva de CHC es la principal causa de mortalidad en los pacientes TH por EHDG

Bibliografía:

1. P. Burra, M. Senzolo, R. Adamb, V. Delvartb, V. Karamb, G. Germania, J. Neubergerc. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease in Europe: A Study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 138-148.
2. Pfitzmann R, Schwenzler J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler NC. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transplant* 2007; 13: 197-205.
3. Michael R. Lucey. Liver Transplantation in Patients With Alcoholic Liver Disease. *Liver Transplantation* 17:751-759, 2011.
4. Charlton M. NAFLD: A review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1048-58.
5. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002;33:1098-1104.
6. Philip Noel Newsome, M E A Ilison, P A Andrews, et al. Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 2012; doi: 10.1136/gutjnl-2011-300886.
7. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1231.
8. Jeffrey R. Lewis, Smuruti R. Mohanty. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update. *Dig Dis Sci* 2010; 55:560-578.
9. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362.
10. Silverman JF et al. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity. Clinical, pathological, and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989.
11. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
12. Treeprasertsuk S. Association of adiposity, measures of metabolic dysregulation and non alcoholic fatty liver disease in subjects with normal body mass index: The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco 2008.
13. Pagano G et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance and metabolic síndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002.
14. Angelico F et al. Nonalcoholic fatty liver síndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2003
15. Marchesini G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic síndrome. *Hepatology* 2003.

16. Silverman JF , Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity. Clinical, pathological, and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989;24:275-302.
17. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-669.
18. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, Price LL, Gramlich T, Mayes J, et al. Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:797-801.
19. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-692.
20. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002;36:1349-1354.
21. Vlad Ratziu, Stefano Bellentani, Helena Cortez-Pinto, Chris Day, Giulio Marchesini. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Journal of Hepatology* 2010 vol.53; 372-384.
22. Kimberly D. Watt. Metabolic Syndrome: Is Immunosuppression to Blame?. *Liver Transplantation*, vol 17, No 11, 2011: pp S38-S42.
23. Paul Angulo. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 12:523-534, 2006.
24. Anita Afzali, Kristin Berry and George N. Ioannou. Excellent Posttransplant Survival for Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States. *Liver Transplantation* 18:29-37, 2012.
25. M. Charlton. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease. *Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)*, 2007.
26. Michael R. Charlton, Justin M. Burns, Rachel A. Pedersen, Kimberly D. Watt, Julie K. Heimbach et al. Frequency and Outcomes of Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249-1253.
27. A. Sanjeevi, E. Lyden, B. Sunderman, R. Weseman, R. Ashwathnarayan, and S. Mukherjee. Outcomes of Liver Transplantation for Cryptogenic Cirrhosis: A Single-Center Study of 71 Patients. *Transplantation Proceedings*, 35, 2977-2980 (2003).
28. Lisa B. VanWagner, Manali Bhave, Helen S. Te, Joe Feinglass, Lisa Alvarez, Mary E. Rinella. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) are at increased risk for post-operative cardiovascular events. *Hepatology* 2012.
29. Shahid M. Malik, Parijat A. Gupte, Michael E de Vera, and Jawad Ahmad. Liver Transplantation in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:800-806.

30. Srinivas K. Reddy, Jennifer L. Steel, Hui-Wei Chen, David J. DeMateo, Jon Cardinal et al. Outcomes of Curative Treatment for Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Steatohepatitis Versus Hepatitis C and Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*, Vol. 55, No. 6, 2012.
31. Roberto Hernandez-Alejandro, Kris P Croome, Martin Drage, Nathalie Sela, Jeremy Parfitt et al. A comparison of survival and pathologic features of nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012 ; 18(31): 4145-4149.
32. Diarmaid D. Houlihan, Matthew J. Armstrong, Yana Davidov, James Hodson, Peter Nightingale et al. Renal Function in Patients Undergoing Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis Cirrhosis: Time to Reconsider Immunosuppression Regimens?. *Liver Transplantation* 17:1292-1298, 2011.
33. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369-380.
34. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al-Osaimi AM. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 suppl. 1):S97-S103.
35. Beicheng Sun¹, Michael Karin². Obesity, inflammation, and liver cancer. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 56 j 704-713.