



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Transplante hepático na Enfermidade Hepática Alcólica (EHA): análise de supervivencia e causas de mortalidade no período 1994-2021.

Trasplante hepático en la Enfermedad Hepática Alcohólica (EHA): análisis de supervivencia y causas de mortalidad en el periodo 1994-2021.

Liver transplantation in Alcohol-related Liver Disease (ALD): survival analysis and causes of mortality from 1994 to 2021.

Autora: Carmen Alonso Barreiro

Titor: Santiago Joaquín Tomé Martínez de Rituerto

Departamento: Psiquiatría, Radioloxía, Saúde Pública, Enfermería e Medicina (área de Medicina)

Convocatoria Xuño 2023

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.

ÍNDICE

RESUMEN	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS	17
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	17
3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
3.3. ASPECTOS ÉTICOS	17
4. RESULTADOS	19
5. DISCUSIÓN	29
6. CONCLUSIONES	32
7. BIBLIOGRAFÍA	33
AGRADECIMIENTOS	39

RESUMEN

La Enfermedad Hepática Alcohólica (EHA) es, actualmente, la causa más prevalente de enfermedad hepática avanzada en Europa y la principal indicación de trasplante hepático en los países occidentales. En el presente trabajo se analiza la supervivencia a largo plazo y las causas de mortalidad del trasplante hepático en general y del indicado por EHA en particular.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, empleando los datos registrados en la ONT (Organización Nacional de Trasplantes) con respecto a la población de receptores de trasplante hepático del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela en el periodo 1994-2021. La mediana de supervivencia de la serie general es de 13,84 años, siendo las principales indicaciones de trasplante la cirrosis alcohólica, los tumores hepáticos y la cirrosis vírica. Las causas de muerte post-trasplante más frecuentes son los tumores, las complicaciones hepáticas y la infección. En la serie de trasplantados por EHA, la mediana de supervivencia alcanza los 13,55 años y no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la proporción de fallecidos ni en las causas de muerte en este subgrupo con respecto al resto de indicaciones. Se analiza también la contribución que los diferentes motivos de trasplante tienen sobre la supervivencia a lo largo del tiempo. Se objetiva una mejoría continua de la supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis viral y por tumores, sin embargo, esta contribución es menos significativa en el caso de la Enfermedad Hepática Alcohólica.

Conclusión: la supervivencia, indicaciones principales de trasplante y causas de muerte de nuestra serie son equiparables a las publicadas por los organismos de referencia. El trasplante por cirrosis alcohólica se comporta como un factor protector de la supervivencia a lo largo del tiempo, si bien este efecto es menos significativo desde el año 2019.

RESUMO

A Enfermidade Hepática Alcohólica (EHA) é, actualmente, a causa máis prevalente de enfermidade hepática avanzada en Europa e a principal indicación de transplante hepático nos países occidentais. No presente traballo analízase a supervivencia a longo prazo e as causas de mortalidade do transplante hepático en xeral e do indicado por EHA en particular.

Trátase dun estudo observacional, retrospectivo, empregando os datos rexistrados na ONT (Organización Nacional de Transplantes) con respecto á poboación de receptores de transplante hepático do Complexo Hospitalario de Santiago de Compostela no período 1994-2021. A mediana de supervivencia da serie xeral é de 13,84 anos, sendo as principais indicacións de transplante a cirrose alcohólica, os tumores hepáticos e a cirrose vírica. As causas de morte post-transplante máis frecuentes son os tumores, as complicacións hepáticas e a infección. Na serie de transplantados por EHA, a mediana de supervivencia alcanza os 13,55 anos e non atopamos diferenzas estatisticamente significativas na proporción de falecidos nin nas causas de morte neste subgrupo con respecto ao resto de indicacións. Analízase tamén a contribución que os diferentes motivos de transplante teñen sobre a supervivencia ao longo do tempo. Obxectívase unha melloría continua da supervivencia dos pacientes transplantados por cirrose viral e por tumores, porén, esta contribución é menos significativa no caso da Enfermidade Hepática Alcohólica.

Conclusión: a supervivencia, indicacións principais de transplante e causas de morte da nosa serie son equiparables ás reportadas polos organismos de referencia. O transplante por cirrose alcohólica compórtase como un factor protector da supervivencia ao longo do tempo, aínda que este efecto é menos significativo desde o ano 2019.

ABSTRACT

Alcohol-related Liver Disease (ALD) is currently the most prevalent cause of advanced liver disease in Europe and the main indication for liver transplantation in Western countries. This study analyses the long-term survival and causes of mortality of liver transplantation in general and liver transplantation indicated for ALD in particular.

This is an observational, retrospective study based on ONT (Organización Nacional de Trasplantes) data about liver transplant recipients from the Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela in the period 1994-2021. The median survival rate of the general series is 13.84 years, with the main transplant indications being alcoholic cirrhosis, liver tumours and viral cirrhosis. The most frequent causes of post-transplant death are tumours, liver complications and infection. In the series of patients transplanted for ALD, the median survival rate is 13.55 years and we did not find statistically significant differences in the proportion of deaths or causes of death in this subgroup compared to the rest of the indications. We also analysed the contribution of the different causes for transplantation on survival over time. A continuous improvement in survival is observed in patients transplanted for viral cirrhosis and tumours, although this contribution is less significant in the case of Alcoholic Liver Disease.

Conclusion: survival rate, main indications for transplantation and causes of death reported in our series are comparable to those reported by leading organisations. Liver transplantation indicated for alcoholic cirrhosis behaves as a protective factor for survival over time, although this effect has been less significant since 2019.

1. Introducción

La Enfermedad Hepática Alcohólica (EHA) es una entidad caracterizada por la existencia de un daño hepático heterogéneo en su expresividad clínico-patológica que se produce en el contexto de un consumo excesivo y regular de alcohol (más de 20 gramos diarios de alcohol en el caso de las mujeres y más de 30 gramos diarios en el caso de los hombres). A día de hoy es, en Europa (incluyendo a España), la causa más prevalente de enfermedad hepática avanzada y cirrosis hepática (Rehm, J. et al, 2009), además de una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático en los países occidentales (*European Liver Transplant Registry - ELTR*, s. f.). Esta enfermedad comprende un espectro histológico que abarca la esteatosis hepática (tanto microvesicular como macrovesicular), la esteatohepatitis alcohólica, la fibrosis hepática, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (An International Group, 1981).

El consumo de alcohol es la causa fundamental de la Enfermedad Hepática Alcohólica. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, el consumo perjudicial de alcohol es la causa de 3 millones de muertes en el mundo cada año, siendo responsable del 7,6% de los fallecimientos entre los hombres y del 4% entre las mujeres. No sólo en términos de mortalidad tiene este tóxico relevancia, sino que al consumo de alcohol también se le atribuye el 5,1% de la carga mundial de morbilidad y lesiones (World Health Organization, 2014). Se sabe que el consumo nocivo de alcohol juega un papel como factor causal en más de 200 entidades nosológicas. Dentro de las muertes atribuibles al consumo del mismo, las enfermedades cardiovasculares, los traumatismos, las enfermedades gastrointestinales (cirrosis mayoritariamente) y los cánceres son las causas más frecuentes (Sassi, 2015). Sin embargo, las principales causas de muerte atribuibles directamente al alcohol como tóxico son las enfermedades hepáticas y el síndrome alcohólico fetal (World Health Organization, 2014).

Existe una cierta controversia relativa a si hay o no un umbral de consumo por debajo del cual el alcohol pudiera tener un cierto efecto cardioprotector. Sin embargo, independientemente de este hecho, se sabe con certeza que el efecto carcinógeno del alcohol no aparece a partir de cierto umbral, sino que el riesgo de ciertos cánceres comienza incluso con dosis tan bajas como 1 unidad (10 g.) al día (Bagnardi et al., 2014). En el caso del alcohol como factor de riesgo para la cirrosis hepática, un meta-análisis de 2010 probó la existencia de una relación dosis-respuesta muy estrecha entre la cantidad de alcohol consumida y el riesgo de cirrosis (Rehm et al., 2010), sugiriendo la evidencia que, en el caso de existir realmente un umbral para este daño hepático, probablemente sea muy bajo y el riesgo de cirrosis comience con pequeños consumos.

Cabe puntualizar que, a pesar de que la Enfermedad Hepática Alcohólica es causada por el consumo de alcohol por definición, esto no implica que necesariamente deba existir en todos los pacientes con EHA un diagnóstico psiquiátrico de dependencia alcohólica, pudiendo haber pacientes cuyo patrón de consumo se califique de abuso. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), el abuso de alcohol se define como el consumo del mismo bajo un patrón desadaptativo conllevando un deterioro significativo durante al menos 12 meses, mientras que dependencia implica el mantenimiento continuado del consumo a pesar de la existencia de consecuencias biológicas, psicosociales y conductuales negativas (American Psychiatric Association, 1994). No obstante, en un intento por eliminar el estigma tradicionalmente asociado al término “alcoholismo”, en el DSM-V aparece por primera vez el concepto de “Trastorno por consumo de alcohol” (“Alcohol Use Disorder”), que pretende englobar tanto el abuso como la dependencia y que se define como un patrón problemático de

consumo de alcohol que conlleva afectación clínicamente relevante, estimando la gravedad del trastorno en base al número de criterios cumplidos por cada paciente (American Psychiatric Association, 2013).

Como ya se mencionó al inicio, bajo el término Enfermedad Hepática Alcohólica agrupamos varios diagnósticos histológicos causados por el consumo crónico de alcohol que pueden desarrollarse como un *continuum* o de forma independiente (ver imagen 1). Estas lesiones histológicas son la esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular (An International Group, 1981). La esteatosis hepática es una lesión casi obligada del consumo excesivo de alcohol, cuando se acompaña de inflamación (esteatohepatitis alcohólica) se considera una lesión precursora de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Existen dudas con respecto a si la esteatosis “simple” es una entidad benigna o también puede progresar (Teli et al., 1995). Además de la esteatosis tanto macro como microvacuolar, las lesiones anatomopatológicas elementales que subyacen a estas entidades son la balonización y necrosis hepatocitaria, la inflamación lobulillar y la fibrosis/cirrosis (MacSween & Burt, 1986), pudiendo encontrar en cada caso una de estas lesiones o la combinación de cualquiera de ellas (Lefkowitz, 2005). El origen del daño hepático causado por el alcohol, más concretamente por el etanol, reside en su metabolismo en el hígado. La esteatosis hepática se debe a un acúmulo de lípidos intracelular que ocurre porque el metabolismo del etanol genera grandes cantidades de NADH, que desvía sustratos hacia el anabolismo lipídico, seguido del hecho de que el etanol impide la formación y secreción de lipoproteínas. La causa de la esteatohepatitis alcohólica se cree que podría ser alguno de los metabolitos tóxicos del etanol, como el acetaldehído o las especies reactivas del oxígeno, que dañan las membranas y proteínas celulares. La cirrosis hepática suele desarrollarse tras más de 10 años de consumo excesivo de alcohol, no obstante, solo ocurre en un pequeño porcentaje de pacientes alcohólicos crónicos y sus manifestaciones son indistinguibles de las que aparecen en la cirrosis no alcohólica. (Kumar, V. et al, 2017).

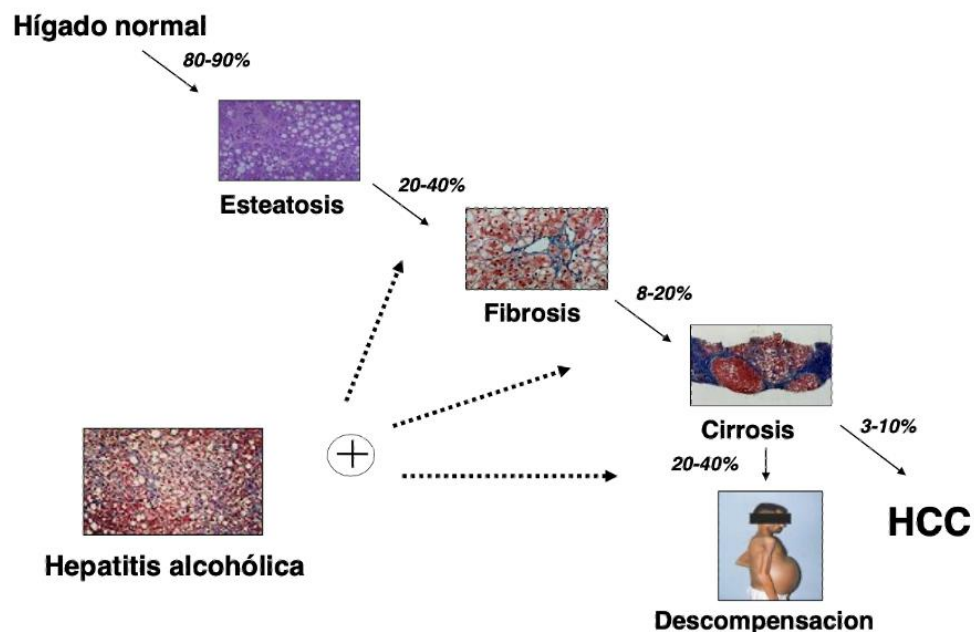


IMAGEN 1. Historia natural de la hepatopatía alcohólica. Fuente: Caballería (s. f.).

Uno de los principales retos en la Enfermedad Hepática Alcohólica es su diagnóstico, pues muchos pacientes con las lesiones histológicas definitivas que acabamos de mencionar no muestran alteraciones analíticas ni síntomas o signos de enfermedad. Esto dificulta en gran medida el poder realizar un diagnóstico y, en consecuencia, tratamiento precoz. En general, el diagnóstico se lleva a cabo mediante la anamnesis, la exploración física (en búsqueda de manifestaciones extrahepáticas de EHA y estigmas de consumo de alcohol) y marcadores analíticos sanguíneos como prueba complementaria. En las pruebas analíticas incluimos tanto marcadores de citolisis y colestasis como pruebas de función hepática (albúmina, INR, bilirrubina, hemograma) y otros marcadores para descartar etiologías alternativas del daño hepático (serologías de virus hepatotropos, marcadores de autoinmunidad, transferrina, alfa1-antitripsina, ceruloplasmina...). Como muchos de los parámetros analíticos usados para el diagnóstico pueden encontrarse en sus rangos de normalidad incluso en pacientes con fibrosis hepática avanzada, es recomendable emplear pruebas de detección de fibrosis, entre las cuales podemos destacar la elastografía (Nahon et al., 2008), en pacientes con alta sospecha. La biopsia no se recomienda generalmente como prueba diagnóstica a todos los pacientes, por tratarse de una prueba invasiva con potencial riesgo de complicación (Filingeri et al., 2016).

Son varios los factores que a día de hoy sabemos que pueden modificar la historia natural de la Enfermedad Hepática Alcohólica. No solo es determinante para esta patología la cantidad de alcohol consumida, sino que es sabido que el tipo de bebida alcohólica y el patrón de consumo influyen en la evolución de la misma, habiendo evidencia de que el consumo diario y regular de alcohol supone un mayor riesgo de cirrosis que el consumo semanal esporádico (2-4 días/semana), igual que beber alcohol fuera de los horarios de comidas y consumir más de una variedad de bebida alcohólica (Bellentani et al., 1997). El sexo femenino se asocia con un mayor riesgo de EHA en comparación con el masculino partiendo de un mismo consumo de alcohol (Eagon, 2010), también la población hispana parece tener un mayor riesgo de cirrosis en comparación con la afroamericana o la caucásica (Levy et al., 2015). Son muchas las patologías que influyen en la progresión de la EHA, incluyendo la diabetes y obesidad (Younossi & Henry, 2016) (Mehta et al., 2017), la disbiosis intestinal (Hartmann et al., 2015), la infección crónica por VHB, VHC (Gitto et al., 2009) o VIH (Canan et al., 2016) y la presencia de otras hepatopatías crónicas como la causada por la hemocromatosis (Hagström, 2017) o el defecto de alfa1-antitripsina (Eigenbrodt et al., 1997). El hábito tabáquico triplica el riesgo de EHA (Dam et al., 2013). También son conocidos múltiples factores genéticos que influyen en esta patología, desde polimorfismos del gen PNPLA3 (Salameh et al., 2015) hasta variantes en los genes TM6SF2 o MBOAT7 (Stickel et al., 2017).

Por su parte, tenemos una entidad clínica diferenciada que es la Hepatitis Alcohólica, que puede aparecer en personas con Enfermedad Hepática Alcohólica de base y consumo abusivo de alcohol (Morgan et al., 2010). A diferencia de la cirrosis, que requiere un consumo excesivo de alcohol de años de duración, la hepatitis alcohólica puede ocurrir tras semanas o meses de abuso; concretamente, se suele presentar de forma aguda tras un periodo de consumo particularmente excesivo. Típicamente, la hepatitis alcohólica aparece en pacientes con fibrosis o cirrosis hepática, aunque puede producirse en cualquier momento de la evolución de la Enfermedad Hepática Alcohólica (Torok N., 2015). Clínicamente se caracteriza por ictericia de aparición reciente con o sin otros signos de descompensación hepática como ascitis o encefalopatía, y suele asociar fiebre, malnutrición, pérdida de peso y malestar general. Analíticamente, lo habitual es encontrar neutrofilia, hiperbilirrubinemia y elevación de enzimas citolíticas con un cociente AST/ALT mayor de 1,5-2, llegando a observar en formas graves

alargamiento del tiempo de protrombina, hipoalbuminemia y trombopenia (Thursz et al., 2018). La prevalencia e incidencia de esta entidad no son bien conocidas, sin embargo, sí es sabido que su mortalidad es elevada.

Partiendo de todos los consumidores crónicos de cantidades excesivas de alcohol, entre un 10 y un 35%, aproximadamente, progresarán dentro de su Enfermedad Hepática Alcohólica hasta alcanzar la situación clínica de cirrosis hepática, bien sea mediante el desarrollo previo de Hepatitis Alcohólica o fibrosis hepática (Gao & Bataller, 2011). La cirrosis viene definida por la presencia de fibrosis hepática extensa, nódulos de regeneración y un flujo sinusoidal anormal (Thursz et al., 2018), y es el estadio terminal común de numerosas enfermedades hepáticas crónicas. Los enfermos que ya han alcanzado el estadio cirrótico dentro de su Enfermedad Hepática Alcohólica pueden estar en una forma compensada de la patología y, por ende, asintomáticos, o estar en una forma descompensada y presentar complicaciones de la misma como ictericia, ascitis, sangrado agudo por varices, síndrome hepatorenal, encefalopatía... Dicha descompensación puede ser provocada por el propio consumo de alcohol a través de mecanismos no conocidos con exactitud a día de hoy, dando lugar al conocido como “*acute-on-chronic liver failure*” (es decir, fallo hepático agudo en contexto de enfermedad hepática crónica), causa de importante mortalidad entre los pacientes con EHA (Hernaez et al., 2017). Se postula que en la descompensación aguda provocada por el abuso de alcohol juega un papel la inflamación hepática debida a la traslocación de productos bacterianos intestinales, que incrementaría la resistencia intrahepática (G. Mehta et al., 2014), junto con ciertos cambios que el consumo agudo de alcohol origina en la propia hipertensión portal y circulación hepática (Luca et al., 1997).

Actualmente, el manejo de la cirrosis alcohólica en la práctica clínica se fundamenta en lograr alcanzar la abstinencia, implementar soporte nutricional en los casos necesarios y evitar las descompensaciones mediante la profilaxis de las complicaciones (Thursz et al., 2018), todo esto en el contexto de una atención multidisciplinar, no olvidando que en estos enfermos pueden existir patologías de otros órganos en relación con el alcohol que también deben ser evaluadas y, si procede, tratadas, como cardiomiopatía, pancreatitis, nefropatía, neuropatía o incluso cáncer (especialmente orofaríngeo (Jepsen et al., 2016)). A pesar de que son numerosos los fármacos y terapias que se han probado en el tratamiento de la cirrosis alcohólica, desde el propiltiouracilo o la silimarina (Stickel, Datz, et al., 2017) hasta la terapia basadas en células madre (Spahr et al., 2013), no se han demostrado beneficios consistentes en el caso de los primeros ni superioridad frente al tratamiento estándar en el caso de la segunda. Es por ello que el trasplante hepático es, a día de hoy, la opción terapéutica más efectiva en la enfermedad hepática terminal, siendo el único tratamiento curativo en la Enfermedad Hepática Alcohólica avanzada que no mejora tras la abstinencia. Asimismo, podemos afirmar que, en la actualidad, la supervivencia tras el trasplante hepático indicado por EHA es equiparable a la alcanzada tras el trasplante hepático indicado por otras etiologías de enfermedad hepática terminal.

A la hora de valorar el trasplante hepático en un enfermo en estadio cirrótico de EHA, debemos recordar que la cirrosis hepática tiene dos complicaciones principales, la hipertensión portal y la insuficiencia hepática, que precisan ser evaluadas exhaustivamente de cara a poder establecer una correcta indicación de tratamiento. La hipertensión portal causa la aparición de circulación colateral, fundamentalmente en forma de varices esofágicas, da lugar a hiperesplenismo y la consecuente trombocitopenia. Además, genera una falsa situación de hipovolemia por vasodilatación esplácnica (siendo realmente un problema distributivo) que

acarrea como consecuencia una retención hídrica derivada de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y otros sistemas contrarreguladores, lo que lleva de forma progresiva a la vasoconstricción renal, desarrollo de ascitis y ulteriormente Síndrome Hepatorrenal. La valoración de la hipertensión portal, por tanto, se puede hacer mediante métodos indirectos que valoran estos signos previamente mencionados, por ejemplo, la visualización de varices esofágicas en una endoscopia digestiva alta o la demostración analítica de trombopenia. Por su parte, los métodos directos son técnicas invasivas que implican la cateterización de vasos portales y por ello son menos empleados en la práctica clínica.

A la hora de valorar la insuficiencia hepática, contamos con diferentes herramientas. La más reconocida es, probablemente, la clasificación de Child-Turcotte-Pugh, que se basa en la asignación de 1, 2 o 3 puntos en función de la presencia de ascitis y encefalopatía (como variables subjetivas) y el valor numérico de bilirrubina, albúmina e INR (como variables objetivas), de forma que se establecen 3 categorías (Child A, B o C) en base a la suma de los puntos obtenidos. Mediante numerosos estudios se probó que esta clasificación permite establecer una buena correspondencia entre el grado de disfunción hepática y la supervivencia a 1-2 años (D'Amico et al., 2006), por ello, se instauró inicialmente como criterio seleccionador de enfermos candidatos a trasplante hepático. Sin embargo, son varias las limitaciones que presenta: los puntos de corte de los valores analíticos no están fundamentados por ningún estudio estadístico, dentro de la categoría Child C pueden coexistir enfermos con cifras de bilirrubina muy dispares (“efecto cielo”) y las dos variables subjetivas son difícilmente cuantificables. En el año 2000 aparece publicada por primera vez la *Model for End-stage Liver Disease* (Malinchoc et al., 2000), más conocida como fórmula MELD, un nuevo indicador pronóstico que elimina la albúmina y las variables subjetivas de la clasificación de Child-Turcotte-Pugh, incluye la creatinina como marcador de función renal y asigna un peso proporcional a los distintos valores de bilirrubina e INR gracias el uso de logaritmos. A pesar de que esta fórmula fue ideada originalmente como predictor de supervivencia en pacientes cirróticos sometidos a TIPS (Derivación Portosistémica Intrahepática Transyugular), se observó que su puntuación tenía una correlación prácticamente lineal con la mortalidad en los enfermos cirróticos a un intervalo de tiempo de 3 meses. A raíz de este hallazgo, se estableció la fórmula MELD como criterio de selección de candidatos a trasplante y, a día de hoy, sabemos que estima de forma precisa el beneficio del trasplante hepático en términos de supervivencia a corto plazo (Merion et al., 2005) y es la herramienta recomendada para establecer la prioridad de trasplante (Addolorato et al., 2016). Con el tiempo, fueron puestas en evidencia algunas de las limitaciones del MELD, como su sesgo en función del sexo por usar la creatinina como parámetro de función renal o el hecho de no tener en cuenta la concentración de sodio plasmático. Sin embargo, en la actualidad han sido implementados el MELD-Na y, más recientemente, el MELD 3.0, que tiene en cuenta en su fórmula el sexo, el sodio y la albúmina (Kim et al., 2021).

Para poder indicar el trasplante hepático en cualquier paciente con una enfermedad hepática en estadio terminal, dicho trasplante debe ofrecer una supervivencia mayor de la esperada por la evolución natural de la enfermedad o permitir una mejoría significativa de la calidad de vida. En el caso de la EHA, estimamos que la indicación de trasplante hepático debe considerarse a partir de un estadio B de Child o un MELD ≥ 15 , con especial consideración en caso de existir un hepatocarcinoma, que puede hacer que no sea necesaria la presencia de cirrosis en caso de ser irreseccable por la existencia de hipertensión portal (Burra et al., 2016).

Además de estos hechos clínicos, debe llevarse a cabo una valoración integral del paciente para tratar de predecir la probabilidad de que se mantenga en abstinencia alcohólica tras el trasplante, contando con la participación de psiquiatras y especialistas en adicciones. Habitualmente se emplea el parámetro de la abstinencia 6 meses pre-trasplante como predictor pronóstico de abstinencia post-trasplante, a pesar de que no ha sido probada su evidencia como criterio único de predicción de recaída alcohólica post-trasplante, sin embargo, sí se ha demostrado su eficacia a la hora de permitir una mejoría de la función hepática en algunos pacientes lo suficientemente buena para evitar en ellos la necesidad de trasplante (Lucey, Mathurin, et al., 2009). Es sabido hoy en día que, más allá del tiempo de abstinencia pre-trasplante, son muchos los factores predictores de abstinencia post-trasplante, no habiendo ninguno de mayor importancia que el resto (Dew et al., 2008): el nivel educativo, el apoyo social, la historia psiquiátrica previa, la existencia de historia familiar de abuso o dependencia de sustancias, la situación laboral, el estado civil... Y es por ello que la evaluación integral es fundamental.

Por último, cabe mencionar de nuevo la hepatitis alcohólica, ya descrita previamente, pues en términos de tratamiento existen una serie de diferencias con respecto a la cirrosis hepática. El índice de Maddrey fue el primer índice pronóstico diseñado específicamente para esta entidad con el fin de distinguir aquellos individuos con mayor riesgo de mortalidad a corto plazo. Su versión modificada de 1989 (Carithers Jr. et al., 1989) estableció un punto de corte por encima del cual las hepatitis alcohólicas eran calificadas como graves y solo en esos casos se iniciaba el tratamiento específico. En la actualidad, nuevos índices pronósticos han sido estudiados y validados en el contexto de la hepatitis alcohólica, fundamentalmente el MELD (Louvet et al., 2015), el GAHS (*Glasgow Alcoholic Hepatitis Score*) y el ABIC (*Age, serum Bilirubin, INR, serum Creatinine*), siendo su eficacia similar a la hora de predecir la supervivencia a corto plazo (Sandahl et al., 2011). El manejo general de esta entidad no difiere del referido para la cirrosis hepática alcohólica y se aplica con independencia de la gravedad de la hepatitis: lograr la abstinencia, tratar la malnutrición en caso de que exista y prevenir y tratar las complicaciones que se instauren. Sin embargo, en la hepatitis alcohólica sí contamos con un tratamiento cuya eficacia no ha sido probada en el resto de entidades que se incluyen en el espectro de la EHA: los corticoesteroides. Un ensayo clínico aleatorizado multicentro realizado en Reino Unido entre 2011 y 2014 en un amplio grupo de pacientes con hepatitis alcohólica grave (STOPAH) demostró una reducción en la mortalidad a los 28 días en los pacientes tratados con 40 mg/día de prednisolona en comparación con los pacientes control (tratados con pentoxifilina) (M. R. Thursz et al., 2015). Un metaanálisis posterior (Singh et al., 2015) confirmó que la terapia con prednisolona no reportaba ningún beneficio después de un mes de tratamiento. Los corticoesteroides no son fármacos inocuos, en el contexto concreto de la hepatitis alcohólica se cree que podrían aumentar el riesgo de infección, sepsis y sangrado gastrointestinal (Thursz et al., 2018), y por ello se hace especialmente importante identificar a los pacientes no respondedores y limitar en ellos el tratamiento con prednisolona. Para ello disponemos del índice de Lille, que incorpora como parámetros la edad, albúmina pre-tratamiento, creatinina pre-tratamiento, tiempo de protrombina pre-tratamiento, bilirrubina pre-tratamiento y bilirrubina a los 7 días de tratamiento con corticoides. La evidencia más reciente (Mathurin et al., 2010) afirma que los pacientes pueden clasificarse en tres categorías en base al índice de Lille: respondedores completos (índice de Lille $\leq 0,16$), respondedores parciales (índice de Lille = $0,16-0,56$) y respondedores nulos (índice de Lille $\geq 0,56$), estableciéndose que es en estos últimos en los que debería interrumpirse tras los 7 días el tratamiento con corticoesteroides. Para estos enfermos con hepatitis alcohólica grave no respondedores al

tratamiento con corticoides no disponemos a día de hoy de ningún fármaco de rescate eficaz, siendo el trasplante hepático precoz la única terapia que ha probado mejoría de la supervivencia en enfermos cuidadosamente seleccionados que padecen su primer episodio de descompensación hepática (Mathurin et al., 2011). Esta indicación de trasplante hepático precoz tiene cada vez más evidencia a su favor, no obstante, aún no cuenta con estudios que precisen las indicaciones concretas y los criterios específicos de selección de pacientes, y por ello debe ser tenida en cuenta con la mayor prudencia posible.

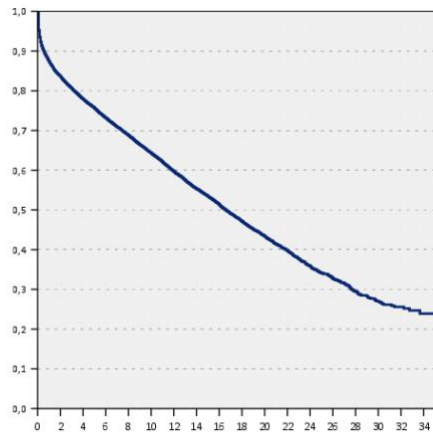
Adentrándonos en el tema concreto del trasplante hepático, cabe hacer una consideración entonces, y es que existen dos indicaciones diferenciadas para el mismo en el contexto de la Enfermedad Hepática Alcohólica: por un parte, el trasplante hepático como tratamiento “urgente” o agudo en el caso de la hepatitis alcohólica y, por otro, la mayoritaria, como tratamiento electivo en el caso del estadio cirrótico. En términos globales, el trasplante hepático es la opción terapéutica fundamental de los estadios terminales de la gran mayoría de hepatopatías, alcanzando los enfermos y los injertos supervivencias de un 80-85% al año del trasplante (Thursz et al., 2018). En España, como ilustra la Tabla 1, los diagnósticos más frecuentes en los receptores de trasplante hepático son la cirrosis alcohólica (representando esta un 31,2%), la cirrosis por virus de la hepatitis C y el hepatocarcinoma. Esta tendencia es compartida por otros países como Estados Unidos, donde la Enfermedad Hepática Alcohólica ha superado a la cirrosis por virus de la hepatitis C como principal indicación de trasplante hepático (Goldberg et al., 2017) (Cholankeril & Ahmed, 2018).

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL DE LOS RECEPTORES	TOTAL	
	n	%
Cirrosis Alcohólica	8373	31.2
Cirrosis por VHC	5698	21.3
Carcinoma Hepatocelular	5142	19.2
Fallo hepático agudo	1244	4.6
Cirrosis por VHB	961	6.3
Cirrosis Biliar Primaria	813	3.0
Enf. Biliares Congénitas	925	3.5
Otras Enf. metabólicas	400	1.5
Cirrosis Autoinmune	458	1.7
Colangitis Esclerosante Primaria	398	1.5
Otras cirrosis virales o mixtas	181	0.7
Otras cirrosis	318	1.2
Amiloidosis Familiar	239	0.9
Otros cánceres	153	0.6
Hemocromatosis	92	0.3
Enf. Wilson	113	0.4
Tumores Benignos	309	1.2
Budd Chiari	104	0.4
Cirrosis Biliar Secundaria	100	0.4
Carcinoma tracto Biliar	56	0.2
Hepatitis subaguda	69	0.3
Otros cánceres primarios	108	0.4
Cánceres secundarios	111	0.4
Otras metabólicas y Colestásicas	81	0.3
Carcinoma Colangiocelular	60	0.2
Enf. Parasitarias (hidatidosis)	11	--
Otras Enf. hepáticas	269	1
TOTAL	28071*	100

*Incluye 1272 missing cases

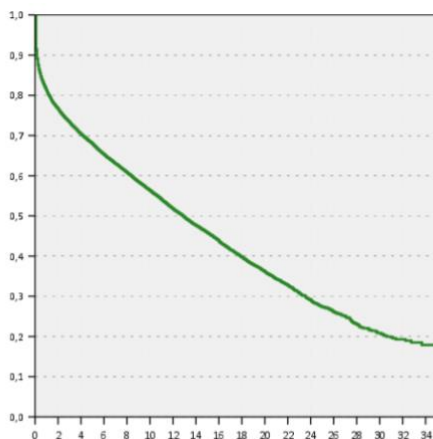
TABLA 1. Diagnóstico principal de los receptores de trasplante hepático. Fuente: Organización Nacional de Trasplantes (ONT), 2021.

En la actualidad, los datos recogidos en Europa y Estados Unidos coinciden en concluir que tanto la supervivencia de los pacientes trasplantados por EHA en estadio terminal como la propia supervivencia del injerto son equiparables a las observadas en el resto de principales indicaciones para el trasplante hepático (Lucey, Schaubel, et al., 2009) (Adam et al., 2003). En España, los datos recogidos por la ONT apuntan en esa misma dirección, con una supervivencia del paciente (Gráfica 1) y del injerto (Gráfica 2) en el caso de la serie general de trasplantados hepáticos por todas las causas del 87,4% y 81,2%, respectivamente, al año y del 75,6% y 67,9% a los 5 años; datos superponibles a la serie de trasplantados por EHA en estadio cirrótico, en que se describe una supervivencia del paciente (Gráfica 3) y del injerto (Gráfica 4) del 89,4% y 85,6% al año y del 80% y 74,9% a los 5 años.



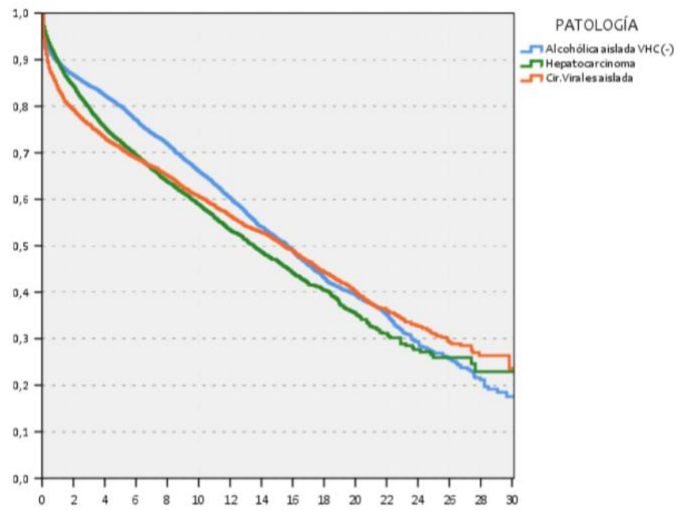
Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años	30 años
Paciente (27.892)	95.2%	92.3%	87.4%	80.5%	75.6%	64.2%	53.4%	43.2%	34%	27%

GRÁFICA 1. Supervivencia del paciente tras el trasplante hepático (RETH 1984-2021). Fuente: Organización Nacional de Trasplantes (ONT), 2021.



Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años	30 años
Injerto (29.719)	91.4%	87.6%	81.2%	73.2%	67.9%	56.3%	45.8%	36%	27.4%	20.8%

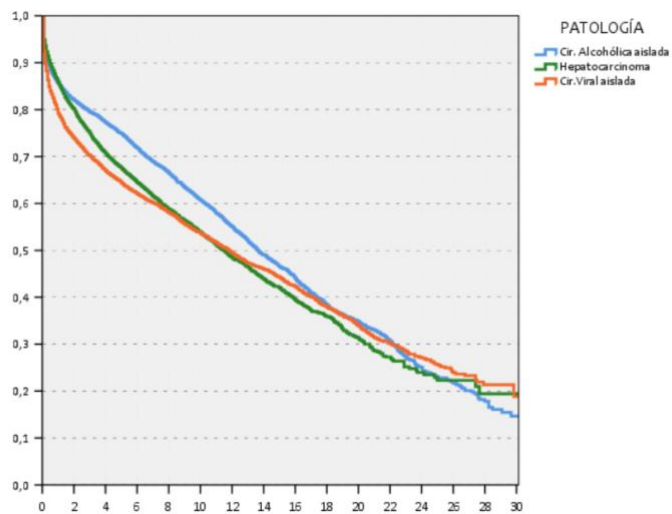
GRÁFICA 2. Supervivencia del injerto tras el trasplante hepático (RETH 1984-2021). Fuente: Organización Nacional de Trasplantes (ONT), 2021.



Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Cirrosis alcohólica aislada* (6022)	96.4%	93.2%	89.4%	84.3%	80%	65.9%	51.4%	39.4%
Hepatocarcinoma (7539)	97.2%	95%	89.5%	79.4	72.3%	58.8%	46.6%	34.5.1%
Cirrosis Viral aislada* (4045)	94.7%	91.2%	83.7%	76%	70.9%	60.5%	51%	40.2%

*Sin 2º diagnóstico y AcVHC negativo
 GLOBAL Wilcoxon Test p< 0.01
 Todas comparaciones p< 0.01

GRÁFICA 3. Supervivencia del paciente adulto según la patología de base en trasplantes electivos (1991-2021). Fuente: Organización Nacional de Trasplantes (ONT), 2021.



Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Cirrosis alcohólica aislada* (5952)	94.6%	90.8%	85.6%	79.5%	74.9%	60.7%	46.4%	34.8%
Hepatocarcinoma (7385)	94.9%	92.4%	85.9%	74.9%	67.4%	53.9%	41.9%	31.3%
Cirrosis Viral aislada* (3946)	92.4%	88.3%	79.2%	70.2%	64.4%	53.6%	44.25%	33.8%

* sin 2º diagnóstico y AcVHC negativo
 GLOBAL Wilcoxon Test p< 0.01
 Todas comparaciones p< 0.01

GRÁFICA 4. Supervivencia del primer injerto en adultos según la patología de base en trasplantes electivos (1991-2021). Fuente: Organización Nacional de Trasplantes (ONT), 2021.

La recaída alcohólica en los pacientes con EHA receptores de trasplante hepático es una de las consideraciones más importantes a tener en cuenta. La Tabla 2 recoge los resultados de 21 estudios acerca de la recaída en el consumo de alcohol de enfermos trasplantados por EHA en estadio terminal, y arroja unos porcentajes de recaída que oscilan entre el 12% a 25 meses y el 95% a 34 meses. Son varias las limitaciones que presentan estos estudios: el enfoque retrospectivo que adoptan la mayoría de ellos se asocia a abundantes sesgos, algunos no cuentan con un elevado tamaño muestral y la recaída se define mayoritariamente de una forma imprecisa como “cualquier consumo de alcohol”. Sin embargo, estudios posteriores y revisiones de estos mismos parecen concluir que la proporción de pacientes trasplantados por EHA que vuelven a consumir alguna cantidad de alcohol oscila en torno a un 20-50% en los primeros 5 años, habiendo un 10-15% que realizan un consumo excesivo (Tomé & Lucey, 2003). El conocimiento de estos datos es de suma importancia, pues una proporción de estos enfermos sufrirá daño del injerto hepático o de otros aparatos y sistemas como consecuencia de la recurrencia en el consumo enólico (Lucey et al., 1997).

Table 1
Alcohol relapse after liver transplantation data in 21 published studies

Author/year/(ref. no.)	No. patients	Pre-transplant fixed period of abstinence	Follow up mean	Relapse rate	Relapse defined	Study design
Kumar/1990/[23]	52	Not required	25 months	12%	Any use	Retrospective
Gish/1993/[25]	29	Not required	24 months	24%	Any use	Prospective
Knechtle/1993/[24]	32	Not required	NS*	13%	Any use	Retrospective
Howard/1994/[40]	20	Not required	34 months	95%	Any use	Retrospective
Berlakovich/1994/[41]	44	Not required	78 months	32%	Any use	Retrospective
Gerhardt/1996/[42]	41	Not required	NS	49%	Any use	Retrospective
Zibari/1996/[43]	29	Not required	NS	7%	Any use	Retrospective
Stefanini/1997/[44]	18	6 mo	NS	27%	Any use	Retrospective
Foster/1997/[45]	63	Not required	49 months	22%	Any use	Retrospective
Everson/1997/[46]	42	Not required	NS	17%	Any use	Retrospective
Lucey /1997/[7]	50	Not required	63 months	34%	Any use	Retrospective
Anand/1997/[47]	39	Not required	25 months	13%	Any use	Retrospective
Tang/ 1998/[48]	56	Not required	NS	50%	Any use	Retrospective
Fabrega/1998/[49]	44	NS	39.5 months	18%	Urin ethanol	Prospective
Yates /1998/[21]	43	6 mo	21 months	19%	Any use	Retrospective
Pereira/2000/[37]	56	Not required	30 months	50%	Any use	Retrospective
Gish/2001/[8]	61	Not required	83 months	20%	Any use	Prospective
Mackie/2001/[50]	46	Not required	22 months	46%	Any use	Retrospective
Bellamy/2001/[28]	123	Not required	7 years	13%	Any use	Retrospective
Tome/2002/[35]	68	3 mo	38 months	10%	Any use	Retrospective
Pageaux/2003/[27]	123	Not required	54 months	31%	Any use	Retrospective

*NS, not stated.

TABLA 2. Datos sobre recaída alcohólica tras trasplante hepático recogidos en 21 estudios publicados.
Fuente: Tome & Lucey, 2003.

2. **Objetivos**

Los objetivos perseguidos con la realización de este estudio son:

- Evaluar la supervivencia a largo plazo del trasplante hepático en general y del trasplante hepático indicado por Enfermedad Hepática Alcohólica en particular.
- Analizar las causas de mortalidad de los enfermos trasplantados por Enfermedad Hepática Alcohólica en estadio cirrótico y compararlas con las causas de muerte a nivel general.
- Estimar cómo la cirrosis hepática alcohólica, en comparación con otros motivos de trasplante, contribuye como grupo específico a la evolución de la supervivencia a lo largo del tiempo en el programa de Trasplante Hepático del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela en el periodo 1994-2021.

3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

Con el fin de abordar los objetivos establecidos, se ha diseñado un estudio observacional de carácter retrospectivo del programa de Trasplante Hepático del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela que abarca en tiempo desde el 22 de julio de 1994 (fecha del primer trasplante) hasta el 24 de diciembre de 2021. Los datos empleados para la caracterización de los enfermos trasplantados, el análisis de supervivencia y el estudio de las causas de mortalidad han sido extraídos de la base de datos de la Organización Nacional de Trasplantes correspondiente a nuestro centro.

3.2. Análisis estadístico

En el presente estudio se ha realizado, inicialmente, un análisis descriptivo general de la muestra, tanto de los pacientes trasplantados como de cada trasplante. En el caso del análisis de los pacientes trasplantados, se indica su sexo, grupo sanguíneo, edad, tiempo de seguimiento y si se ha producido su *exitus*, en cuyo caso se especifica también su causa y año de fallecimiento. En el caso del análisis de los trasplantes, se indican sus características tanto sociodemográficas como clínicas. Las variables categóricas se han expresado en frecuencia absoluta y porcentaje, las variables continuas en mediana y rango intercuartílico.

Para estimar la supervivencia general de la serie, así como la supervivencia en función de las distintas causas del primer trasplante y otros factores, se ha empleado el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier (Kaplan & Meier, 1958).

Para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las causas de muerte post-trasplante de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica con respecto al resto de indicaciones, ha sido empleado el test exacto de Fisher (Fisher, 1935).

Para realizar el análisis de la evolución del riesgo de fallecimiento a lo largo del tiempo, se ha usado un modelo de Cox de riesgos proporcionales (Cox & Oakes, 1984). Se ha introducido en este modelo, cuando era necesario, la variable correspondiente al tiempo de forma suavizada utilizando splines penalizados o p-splines (Wood, 2017). La Hazard Ratio (HR) se muestra tanto gráficamente, mediante la curva del logaritmo natural de la HR, como a través de una tabla (en la que se indica la HR para los diferentes años). En ambos casos se ha tomado el momento del primer trasplante de cada tipo como punto de referencia.

Todos los análisis estadísticos se han llevado a cabo empleando el software libre estadístico R (R Core Team, 2020), versión 4.1.1., utilizando los paquetes *survival*, *survminer* y *smoothHR* para el análisis de supervivencia.

3.3. Aspectos éticos

La base de datos empleada es la depositada en la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), que dispone de los pertinentes permisos de los comités éticos correspondientes. La base de datos se envía de-identificada, asignando a cada enfermo un código. El listado de referencias de dichos códigos se encuentra almacenado en la ONT, sólo pudiendo acceder a él la propia

ONT y los responsables del registro, en nuestro caso, el Dr. Santiago Tomé Martínez de Rituerto (tutor de este Trabajo de Fin de Grado). Para la elaboración de este estudio y su correspondiente análisis estadístico no se han empleado datos personales identificados, sino los incluidos en la base de datos de-identificada que ha sido proporcionada por la ONT.

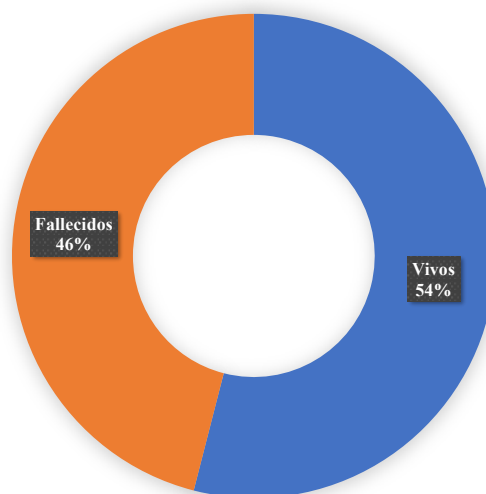
4. Resultados

En este estudio, partimos de un total de 1113 pacientes que fueron receptores de trasplante hepático en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela desde el 22 de julio de 1994 hasta el 24 de diciembre de 2021. Su edad media, distribución por sexo y grupo sanguíneo se recoge en la siguiente tabla (ver tabla 3).

Edad media	Sexo	Grupo sanguíneo
56 años (Rango: 48-62 años)	Masculino: 846 (76%)	A: 558 (50%)
		AB: 45 (4%)
	Femenino: 267 (24%)	B: 88 (7,9%)
		O: 422 (38%)

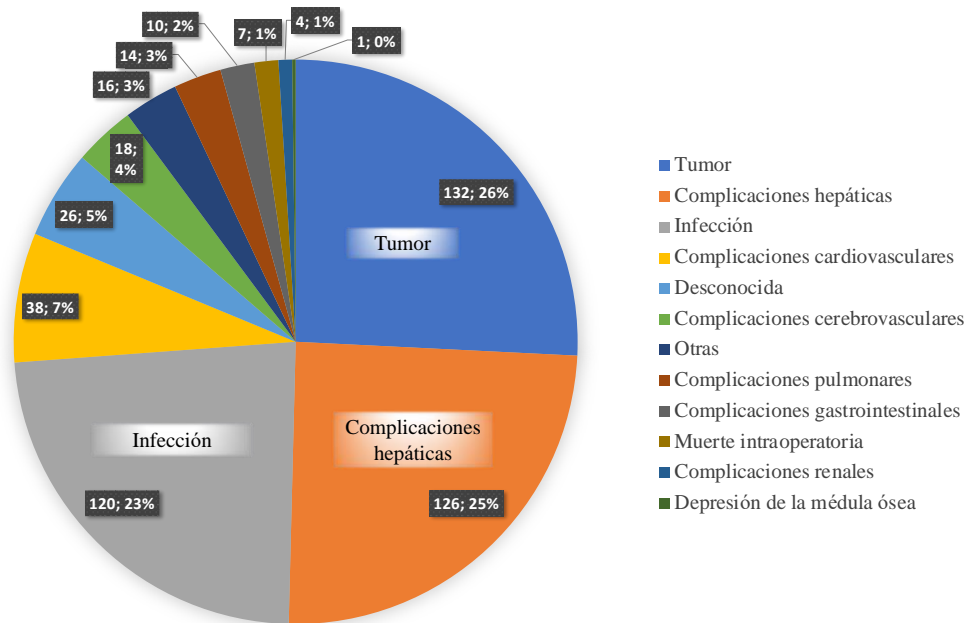
TABLA 3. Características demográficas de los enfermos trasplantados. Fuente: elaboración propia.
Aclaración: la edad media hace referencia a la del primer trasplante.

La base de datos de la ONT usada para elaborar el presente estudio cuenta, en el momento de su consulta, con seguimiento y actualización de los datos relativos a estos pacientes trasplantados hasta mayo de 2022, data en la cual 512 de los 1113 pacientes iniciales habían fallecido y 601 permanecían vivos (ver gráfica 5).



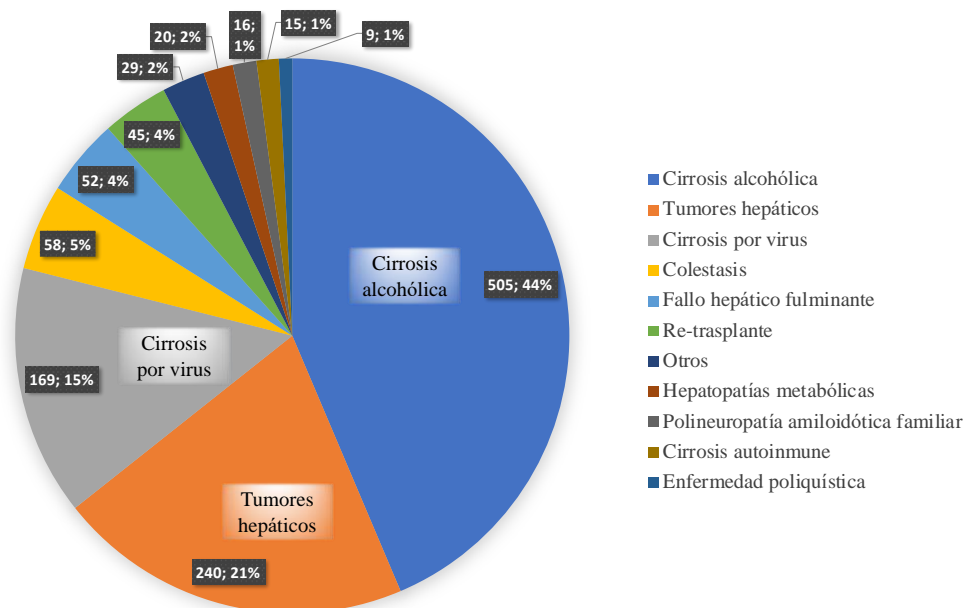
GRÁFICA 5. Estado de los trasplantados a mayo de 2022. Fuente: elaboración propia.

Estudiamos, a continuación, las causas que precipitaron la muerte de dichos 512 pacientes trasplantados, destacando los tumores, las complicaciones hepáticas y la infección como las más frecuentes (ver gráfica 6).



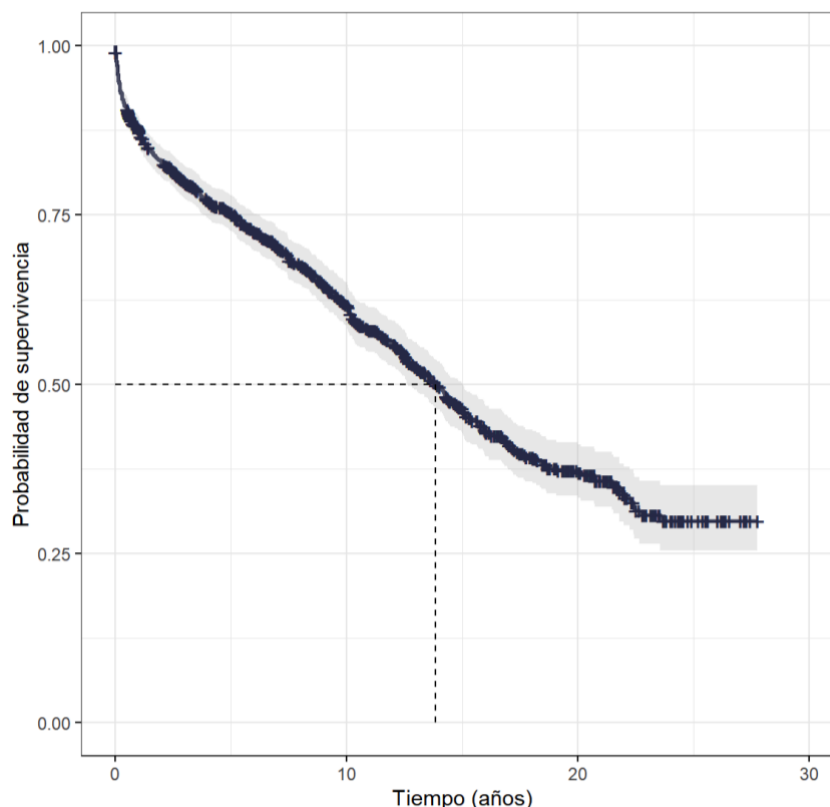
GRÁFICA 6. Causas de mortalidad post-trasplante (serie general). Fuente: elaboración propia. Se representa cada causa con su valor absoluto respecto a la n total y su frecuencia en %.

Resulta especialmente significativo conocer las etiologías que motivaron el trasplante hepático de los pacientes de esta serie: la cirrosis alcohólica ocupa el primer lugar con una frecuencia del 44%, relegando a los tumores hepáticos y la cirrosis por virus (fundamentalmente Virus de la Hepatitis B y C) a las consecutivas posiciones (ver gráfica 7); tendencia que, como ya mencionábamos al inicio de este trabajo, es compartida tanto a nivel nacional como en la mayoría de países europeos y Estados Unidos.



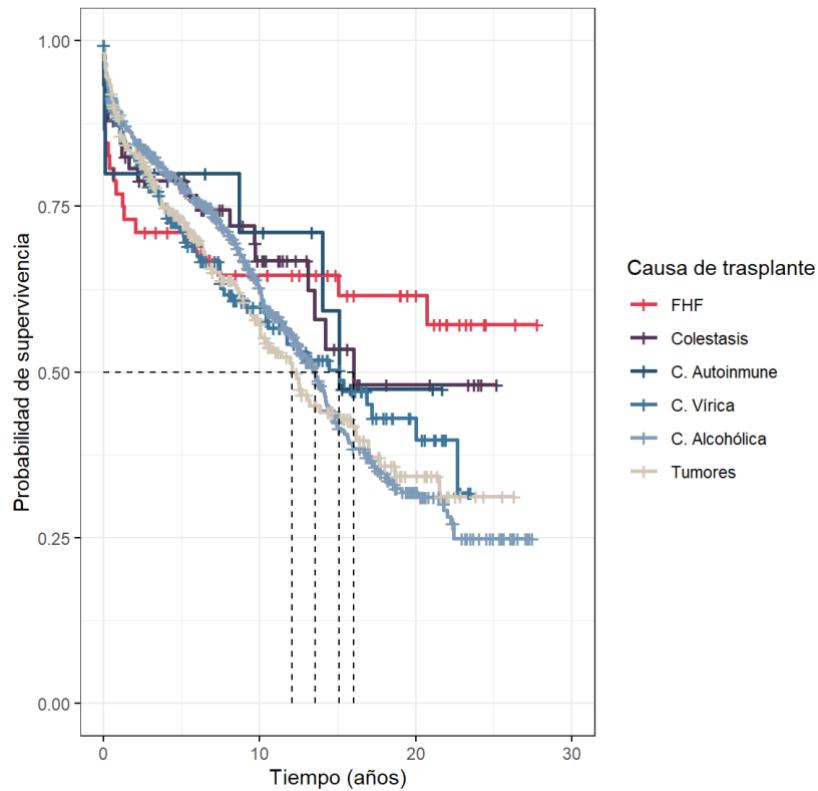
GRÁFICA 7. Diagnósticos de los receptores (serie general). Fuente: elaboración propia. Se representa cada diagnóstico con su valor absoluto respecto a la n total y su frecuencia en %. Aclaración: incluimos en esta gráfica referente a los diagnósticos 45 casos de re-trasplante.

La curva de supervivencia expuesta a continuación (gráfica 8) nos permite estimar la supervivencia general de todos los trasplantados hepáticos de nuestro estudio, con independencia de la etiología por la cual se indicó el procedimiento. Podemos concluir, en base a ella, que la mediana de supervivencia de nuestra serie general (es decir, el tiempo que transcurre desde la realización del trasplante durante el cual la mitad de los pacientes trasplantados persisten vivos) es de 13,84 años. De forma global, observamos que a 10 años vista del trasplante hepático, un 60% de los pacientes, aproximadamente, continúa vivo; a 20 años, la cifra se sitúa en un 37,5%.



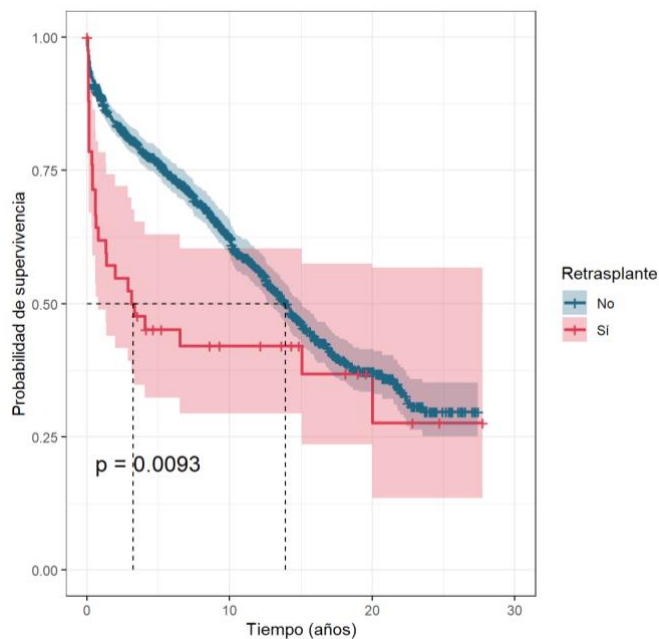
GRÁFICA 8. Supervivencia general de los trasplantados hepáticos por todas los diagnósticos. Fuente: elaboración propia.

Sin embargo, se hacen patentes las diferencias cuando representamos la supervivencia en función de la causa que motivó el trasplante (ver gráfica 9). Empleando la mediana como medida de comparación, podemos observar cómo los trasplantes hepáticos indicados por colestasis, cirrosis autoinmune y cirrosis vírica tienen una mediana de supervivencia superior a la serie general (16; 15,11 y 15,09 años, respectivamente), mientras este mismo parámetro, en el caso de la cirrosis alcohólica y los tumores, se sitúa por debajo de la serie general (13,55 y 12,09 años, respectivamente). En el caso particular del Fallo Hepático Fulminante no es posible calcular la mediana, pues al final del tiempo de seguimiento establecido para este estudio, más del 50% de los enfermos trasplantados seguía vivo.



GRÁFICA 9. Supervivencia según la causa del primer trasplante hepático. Fuente: elaboración propia.
 Aclaración: FHF = Fallo Hepático Fulminante. C. = cirrosis.

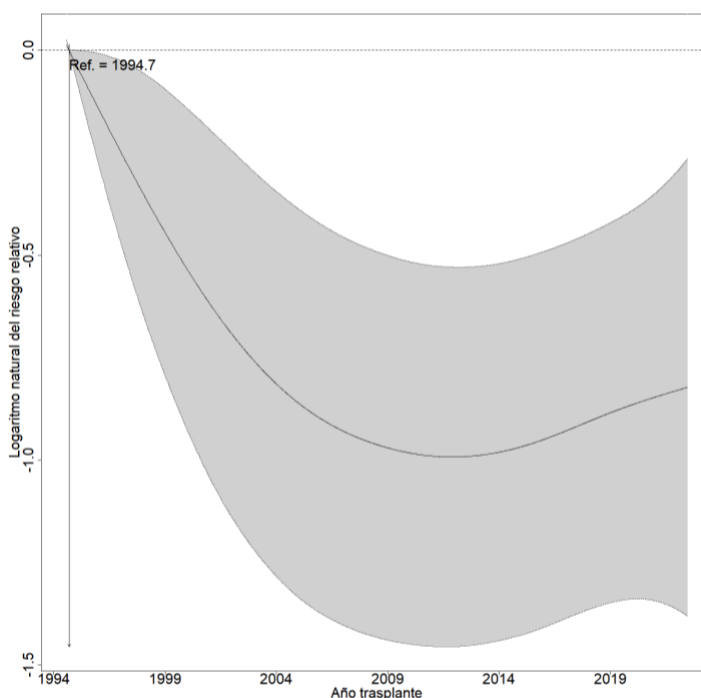
También cabe destacar la notable diferencia que existe entre los enfermos trasplantados sólo en una ocasión y aquellos que fueron sometidos a un re-trasplante (ver gráfica 10): mientras la mediana de supervivencia para los primeros se sitúa en 13,9 años, en el caso de los segundos cae hasta los 3,21 años.



GRÁFICA 10. Supervivencia de la serie general en función de si se ha realizado o no un re-trasplante.
 Fuente: elaboración propia.

Hasta este punto se ha llevado a cabo un análisis comparativo de la supervivencia empleando la mediana como parámetro estadístico, sin embargo, es de suma importancia estudiar también la evolución temporal de la supervivencia a lo largo del tiempo de seguimiento de nuestra serie (1994-2022).

La gráfica 11, relativa a la serie general de trasplantados por todas las causas, plantea una curva que representa la evolución a lo largo de los años de seguimiento (partiendo del primer trasplante realizado en nuestra serie el 22 de julio de 1994) del riesgo de mortalidad. Entendiendo el riesgo de mortalidad como un Riesgo Relativo (RR) y representándolo en el eje de ordenadas de la gráfica en su forma logarítmica, podemos concluir que aquellas secciones de la curva situadas por debajo del valor 0 en el eje de ordenadas corresponderán a un RR menor de 1 y, por tanto, implicarán que el trasplante hepático se comporta como factor protector de mortalidad. Por el contrario, aquellas secciones de la curva situadas por encima del valor 0 (RR>1), implicarán que el trasplante hepático se comporta como factor de riesgo de mortalidad. Observamos cómo, en la totalidad del periodo de seguimiento de nuestros pacientes, el trasplante hepático se ha comportado como factor protector; no obstante, tras la estabilidad alcanzada en el periodo 2009-2014, en que el trasplante hepático alcanzó su valor máximo como factor protector, la curva muestra una cierta tendencia ascendente.



GRÁFICA 11. Evolución del riesgo de mortalidad de la serie general durante el periodo de seguimiento (1994-2022). Fuente: elaboración propia.

ACLARACIÓN: el sombreado gris representa el intervalo de confianza.

Cabe aclarar que la correspondencia entre logaritmo natural del Riesgo Relativo y Riesgo Relativo se ha establecido de la siguiente manera: el logaritmo natural del RR correspondiente a un valor 0 es aquel en que el RR vale 1, por ello en la gráfica usamos el valor 0 del logaritmo natural del RR (que es el parámetro representado en el eje de ordenadas) para discernir entre factor protector (RR<1) y factor de riesgo (RR>1).

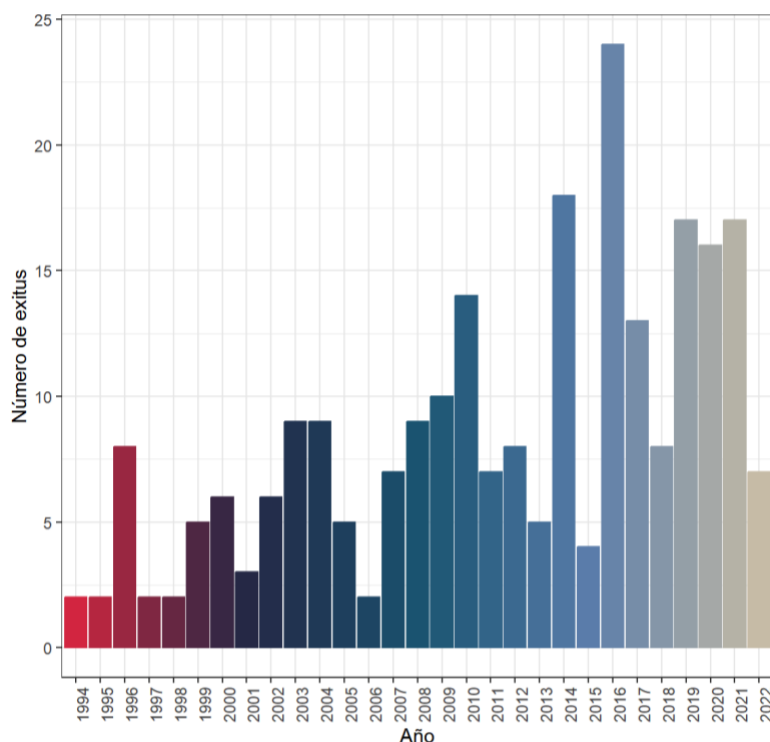
$$\begin{aligned} \log_n(RR) &= 0 \\ RR &= 1 \end{aligned}$$

Los datos representados en la gráfica 11 los encontramos recogidos en forma de Hazard Ratio (HR) en la tabla 4, donde establecemos la HR de fallecimiento de los pacientes de la serie general y su intervalo de confianza en diferentes años de nuestro periodo de seguimiento. Las tendencias descritas en la curva son ahora objetivadas de forma numérica: el trasplante hepático se comporta como factor protector a lo largo de todo nuestro periodo de seguimiento, pues la HR y su correspondiente intervalo de confianza se sitúan siempre inferiores al valor nulo (1). Desde 1994, el año del primer trasplante de nuestra serie, el valor de la HR ha descendido progresivamente hasta alcanzar un máximo valor protector en 2013 (0,446); no obstante, a partir de ese año se observa un incremento paulatino en sus valores, situándose al final de nuestro seguimiento en 0,523.

Año	Hazard Ratio (IC 95%)
1998	0.847 (0.746, 0.963)
2001	0.647 (0.491, 0.854)
2004	0.532 (0.378, 0.747)
2007	0.474 (0.332, 0.677)
2010	0.449 (0.314, 0.642)
2013	0.446 (0.314, 0.635)
2016	0.464 (0.327, 0.659)
2019	0.496 (0.347, 0.707)
2022	0.523 (0.336, 0.816)

TABLA 4 [referente a la gráfica 11]. Hazard Ratio (HR) del fallecimiento de los pacientes trasplantados para diferentes años con respecto al momento del primer trasplante. Fuente: elaboración propia.

Una vez descritas las características y analizada la supervivencia de la serie general de trasplantados hepáticos por todas las causas, entramos en profundidad con los enfermos trasplantados por Enfermedad Hepática Alcohólica en estadio cirrótico. De los 1113 pacientes trasplantados de los que partimos al inicio de este estudio, 505 son receptores con un diagnóstico de cirrosis alcohólica (lo que supone un 44% del total). Al final del tiempo de seguimiento (mayo de 2022), 260 de los 505 pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica permanecían vivos, siendo entonces de 245 la cifra de fallecidos. La distribución por años de sus fallecimientos se recoge en la gráfica 12.



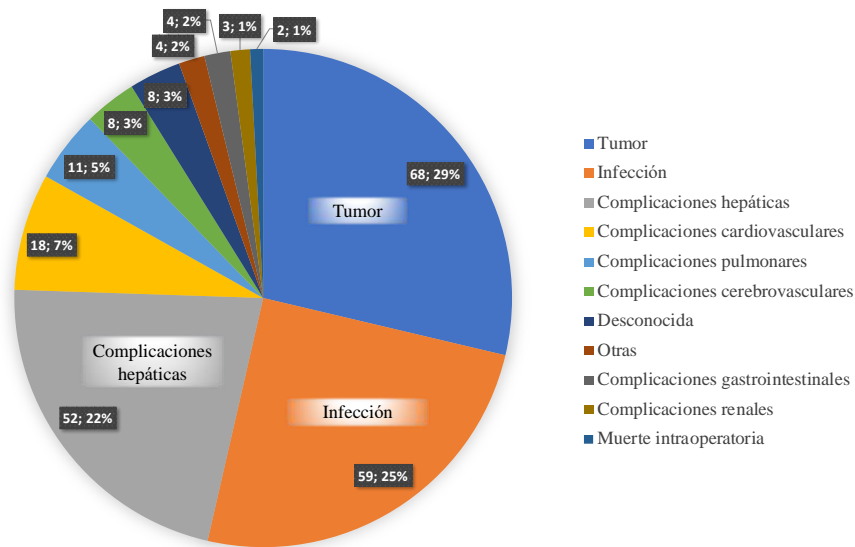
GRÁFICA 12. Distribución anual de fallecimientos de pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica. Fuente: elaboración propia.

A través del test exacto de Fisher, comparamos la proporción de individuos fallecidos entre los trasplantados por cirrosis alcohólica con los trasplantados por el resto de causas (ver tabla 5). Como resultado obtenemos un p-valor de 0,131, que por ser superior a 0,05, indica que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la proporción de fallecidos entre ambos grupos.

Exitus	Cirrosis alcohólica (n = 505)	No cirrosis alcohólica (n = 608)	P-valor
Vivo	260 (51.5%)	341 (56.1%)	0.131
Fallecido	245 (48.5%)	267 (43.9%)	

TABLA 5. Comparación de la proporción de individuos fallecidos entre los trasplantados por cirrosis alcohólica y los trasplantados por el resto de causas. Fuente: elaboración propia.

Resulta especialmente importante, siendo uno de los objetivos principales de este trabajo, describir y cuantificar las causas de muerte en este subgrupo de pacientes trasplantados (ver gráfica 13). Los tumores representan la primera causa (29%), consecutivamente encontramos la infección (25%) y las complicaciones hepáticas (22%). Otras como las complicaciones cardiovasculares o pulmonares (cuarta y quinta causa, respectivamente) distan cuantitativamente de las tres primeras, que en su conjunto representan un 75% de la mortalidad total post-trasplante.



GRÁFICA 13. Causas de mortalidad post-trasplante de los trasplantados por cirrosis alcohólica. Fuente: elaboración propia.

Se representa cada causa con su valor absoluto respecto a la n total y su frecuencia en %.

De nuevo, empleamos el test exacto de Fischer para comparar las causas de muerte post-trasplante entre el grupo de trasplantados por cirrosis alcohólica y el grupo de trasplantados por el resto de causas (ver tabla 6).

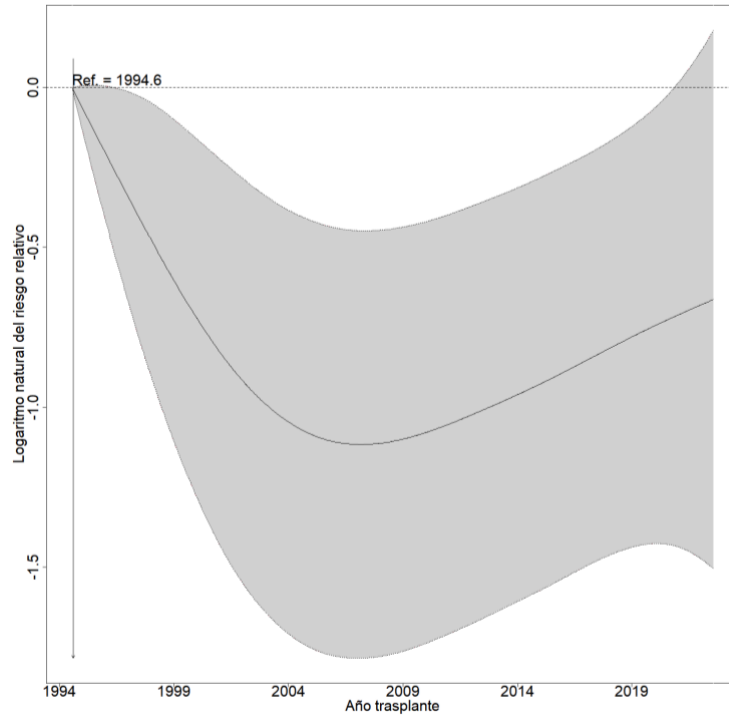
Causa Exitus	Total (n = 512)	Cirrosis Alcohólica (n = 237)	No Cirrosis Alcohólica (n = 263)	P-valor
A. Muerte intraoperatoria	7 (1.4%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	0.147
B. Infección	120 (24%)	59 (24.9%)	61 (23.2%)	
C. Complicaciones hepáticas	126 (25.2%)	52 (21.9%)	74 (28.1%)	
D. Complicaciones gastrointestinales	10 (2%)	4 (1.7%)	6 (2.3%)	
E. Complicaciones cardiovasculares	38 (7.6%)	18 (7.6%)	20 (7.6%)	
F. Complicaciones cerebrovasculares	18 (3.6%)	8 (3.4%)	10 (3.8%)	
G. Tumor	132 (26.4%)	68 (28.7%)	64 (24.3%)	
H. Complicaciones renales	4 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	
I. Complicaciones pulmonares	14 (2.8%)	11 (4.6%)	3 (1.1%)	
K. Depresión de la médula ósea	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.4%)	
L. Otras	16 (3.2%)	4 (1.7%)	12 (4.6%)	
M. Desconocida	14 (2.8%)	8 (3.4%)	6 (2.3%)	

TABLA 6. Comparación de las causas de mortalidad post-trasplante entre los trasplantados por cirrosis alcohólica y los trasplantados por el resto de causas. Fuente: elaboración propia.

Aclaración: no se incluyen en este análisis 12 pacientes que consideramos "pérdidas de seguimiento" (siendo 8 de ellos los que faltan en el grupo de cirrosis alcohólica para alcanzar los 245 fallecidos totales).

El p-valor obtenido es de 0,147 (>0,05), lo que implica que no hemos podido encontrar diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las causas de muerte post-trasplante entre ambos grupos.

De la misma forma que evaluamos el riesgo de mortalidad a lo largo del tiempo de seguimiento para la serie general de trasplantados (gráfica 11), la gráfica 14 plantea la curva correspondiente al riesgo de mortalidad en el mismo periodo de tiempo para los enfermos trasplantados por cirrosis alcohólica. Con una clara tendencia descendente inicial y una posterior estabilización en el periodo 2004-2009, en que se alcanza el mayor valor del trasplante como factor de protección frente a mortalidad, parece que desde 2009 existe una tendencia creciente de la curva hacia el valor nulo (es decir, $RR=1$ / Log_n de $RR = 0$), llegando a sobrepasar el mismo su intervalo de confianza.



GRÁFICA 14. Evolución del riesgo de mortalidad de los trasplantados por cirrosis alcohólica durante el periodo de seguimiento (1994-2022). Fuente: elaboración propia.
ACLARACIÓN: el sombreado gris representa el intervalo de confianza.

Año	Hazard Ratio (IC 95%)
1998	0.684 (0.493, 0.951)
2001	0.482 (0.288, 0.806)
2004	0.387 (0.216, 0.694)
2007	0.361 (0.198, 0.656)
2010	0.374 (0.207, 0.676)
2013	0.408 (0.228, 0.73)
2016	0.452 (0.254, 0.803)
2019	0.505 (0.279, 0.912)
2022	0.558 (0.266, 1.168)

TABLA 7 [referente a la gráfica 14]. Hazard Ratio (HR) del fallecimiento de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica para diferentes años con respecto al momento del primer trasplante. Fuente: elaboración propia.

En la tabla 7 exponemos de forma numérica los datos representados en forma de curva en la gráfica 14. En el caso de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica, se evidencia que la HR de fallecimiento se mantiene por debajo del valor nulo hasta 2019. Alcanzando su valor máximo como factor protector en 2007 (0,361), es a partir de ese año que la curva comienza a experimentar un ascenso progresivo. Sin embargo, no es hasta el año 2022 que el intervalo de confianza de la HR incluye al valor nulo, implicando que, por primera vez en todo el tiempo de seguimiento de nuestra serie, el trasplante hepático no tiene un valor estadísticamente significativo con respecto al fallecimiento de los trasplantados por cirrosis alcohólica. De la misma forma, y estableciendo una comparación con la serie general, esto implica que, aproximadamente desde 2019, el trasplante hepático indicado por cirrosis alcohólica no tiene una contribución estadísticamente significativa a la mejoría de la supervivencia general de toda la serie de trasplantados.

5. Discusión

El número de trasplantes en España y el resto del mundo se ha incrementado significativamente y, con ello, el número de receptores vivos. Mientras la esperanza y la calidad de vida han aumentado de forma llamativa, sabemos que los pacientes trasplantados fallecen de forma prematura cuando los comparamos con controles sanos no receptores de un trasplante. El análisis recurrente de la supervivencia en los programas de trasplante resulta fundamental de cara a identificar de forma temprana las complicaciones y así tratar de asegurar la longevidad de injerto y receptor. Así como la identificación de complicaciones inmediatas al trasplante y peritrasplante resulta importante, no lo es menos el seguimiento a largo plazo de los pacientes, mediante el cual podemos cuantificar e investigar las causas de muerte y con ello tomar las medidas preventivas pertinentes. Las estadísticas apuntan a que la edad de los donantes y los receptores sigue aumentando, y con ello las comorbilidades, hecho que debemos tener en cuenta de cara a una buena planificación e indicación del trasplante y a la hora de elaborar los análisis de mortalidad, que se verán condicionados por las variaciones que ocurren a lo largo del tiempo en los pacientes trasplantados.

Por todo lo expuesto, la conveniencia de este estudio radica en que, a través de la información recogida durante 27 años de seguimiento, estamos en condiciones de llevar a cabo una evaluación de la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante hepático, así como describir y cuantificar las causas de muerte, comparando a su vez todo ello con los datos recogidos por otros organismos nacionales e internacionales.

En nuestro estudio, en base a la población total de trasplantados hepáticos del CHUS, hemos definido las características del paciente trasplantado: su edad media, distribución entre sexos y grupos sanguíneos. La Organización Nacional de Trasplantes española reporta datos similares en el periodo 1984-2021, con una edad media del receptor que oscila mayoritariamente entre los 40 y 59 años, a excepción del intervalo de tiempo 2019-2021, en que parece situarse por encima de los 60 años. La distribución en función del sexo es porcentualmente similar a la de nuestra serie. Los datos contenidos en la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) sobre el trasplante hepático en Estados Unidos (que datan de 1988 hasta 2023) también parecen concordar con los obtenidos en nuestro estudio, pues recogen una edad media en el rango de los 50-64 años y una distribución por sexos mayoritariamente masculina (cerca al 63%); sin embargo, varía la distribución por grupo sanguíneo, en que el grupo 0 es el mayoritario (44,5%), seguido del A, B y AB.

Las principales indicaciones de trasplante hepático de nuestra serie general (cirrosis alcohólica- 44%, tumores- 21%, cirrosis por virus- 15%) son compartidas a nivel nacional: la ONT recoge como principales indicaciones en España la cirrosis alcohólica (31,2%), la cirrosis por virus de la hepatitis C (21,3%) y el carcinoma hepatocelular (19,2%), es decir, mientras que la indicación mayoritaria es común, a nivel nacional se invierte la frecuencia de la segunda y tercera causa con respecto a nuestra serie. Este hecho podría explicarse por la forma de capturar los datos, pues muchos hepatocarcinomas asientan sobre la base de una cirrosis viral. Según datos de la UNOS, en Estados Unidos la distribución sería similar, ocupando la cirrosis no colestásica (que incluye en primer lugar la cirrosis alcohólica y en segundo la vírica) el primer puesto y las neoplasias malignas el segundo; el *European Liver Trasplant Registry* (ELTR) recoge las mismas frecuencias.

En nuestra serie general de trasplantados, destacaron como causas de muerte los tumores (26%), las complicaciones hepáticas (25%) y la infección (23%). Un análisis realizado empleando la base de datos del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) estadounidense referente a 798 pacientes trasplantados entre 1990 y 1994 (con seguimiento hasta 2003) estableció como principales causas de muerte las complicaciones hepáticas (23,9%), los tumores (18,7%), la infección (15,9%), las complicaciones cardiovasculares (12,2%) y las renales (4,3%) (Watt et al., 2010). Otras series reportan datos muy similares en cuanto a las causas principales de mortalidad, variando solamente las frecuencias de las mismas: por ejemplo, en las unidades de trasplante de Berlín (Schoening et al., 2013), un 21,3% de complicaciones hepáticas, 20,6% de infección y 19,9% de tumores de novo. En todas las series consultadas, dentro de las complicaciones hepáticas, la recurrencia es la causa de muerte mayoritaria.

La mediana de supervivencia de los pacientes trasplantados de nuestra serie general se sitúa en 13,84 años, la de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica, en 13,55 años. La ONT describe una mediana de supervivencia global tras el trasplante hepático de, aproximadamente, 16 años; prácticamente la misma que para el trasplante por cirrosis alcohólica. Datos de nuestra serie y de la ONT parecen concordar en que la mediana de supervivencia desciende drásticamente en el caso del re-trasplante. La UNOS reporta una supervivencia del enfermo a 5 años post-trasplante del 76,2% para la serie general y del 74,5% para los trasplantados por cirrosis no colestásica, datos que, analizados de forma grosera, parecen concordar con los de nuestro estudio. Lo mismo observamos en el ELTR, que describe una supervivencia a 5 años para la serie general del 72%, aproximadamente, y para la serie de cirrosis alcohólica del 74%. Globalmente, observamos que los datos de supervivencia son equiparables entre todas las fuentes consultadas.

En cuanto a la serie de trasplantados hepáticos por cirrosis alcohólica, la distribución de sus fallecimientos a lo largo del tiempo de seguimiento muestra bastante homogeneidad en los primeros años, no siendo hasta 2014-2016 que se produce un incremento de los mismos, manteniéndose en cifras similares hasta 2021.

El análisis de los datos demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas en la proporción de enfermos fallecidos en el grupo de trasplantados por cirrosis alcohólica frente al grupo de trasplantados por otras causas.

Las causas de mortalidad post-trasplante de este subgrupo de enfermos trasplantados por cirrosis alcohólica son las ya descritas en el epígrafe de resultados: los tumores (29%), la infección (25%) y las complicaciones hepáticas (22%) representan el porcentaje mayoritario, seguido de las complicaciones cardiovasculares (7%) y pulmonares (5%). Con respecto a la serie general, no hemos podido concluir que ninguna causa de muerte sea de forma estadísticamente significativa más importante entre los cirróticos alcohólicos que en los trasplantados por otras causas, sin embargo, sí varía ligeramente la frecuencia de cada una de ellas. Los tumores son la causa principal de muerte tanto en la serie general como en los trasplantados por cirrosis alcohólica, pues factores contribuyentes a la aparición de neoplasias como la inmunosupresión son compartidos por todos los pacientes, que reciben tratamientos inmunosupresores como prevención del rechazo del injerto. Con todo, la ligera diferencia porcentual que existe en torno a los tumores como causa de muerte en la serie de trasplantados por cirrosis alcohólica frente a la serie general podría estar en relación con una serie de factores

presentes de forma diferencial en los enfermos con EHA: no solo el alcohol es un carcinógeno conocido, sino que el consumo abusivo de bebidas alcohólicas está frecuentemente relacionado con el hábito tabáquico, factor de riesgo de algunos de los cánceres más prevalentes (pulmón, cabeza y cuello, esófago y vejiga) (Herrero, 2012).

Por último, en este estudio no solo analizamos y mostramos los datos de nuestra serie referentes al programa de trasplante del CHUS, sino que introducimos una metodología novedosa en la evaluación de la supervivencia a través de las curvas de evolución del riesgo relativo de mortalidad a lo largo del tiempo (que forman parte de los conocidos como *Smoothing models* para el análisis de supervivencia). Es importante destacar que, así como la contribución de los diferentes subgrupos para la supervivencia de la serie general ha sido mayoritariamente hacia un descenso de la mortalidad, es llamativo que en el análisis de nuestra serie de pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica existe un periodo de tiempo (aproximadamente desde 2019) en que la HR no es estadísticamente significativa en su contribución beneficiosa a la supervivencia general. Esto podría explicarse por una notable mejoría en la selección de pacientes candidatos a trasplante en los grupos no afectados por la etiología alcohólica, así como la aparición de los antivirales de acción directa, que han contribuido de forma significativa a la mejoría de la supervivencia post-trasplante en el grupo afectado por el virus de la hepatitis C. Sin embargo, la indicación de trasplante por Enfermedad Hepática Alcohólica se ha mantenido estable a lo largo del tiempo, con variaciones en la gravedad de los pacientes trasplantados así como en su seguimiento post-trasplante; siendo esto una posible explicación para la ausencia de mejoría en la supervivencia, sobre todo, en el último periodo de tiempo.

El carácter retrospectivo del presente estudio es una de sus principales limitaciones, pues son bien conocidos los sesgos que dicho enfoque acarrea. Durante el periodo de recogida de información, que abarcó en tiempo 27 años, pudieron haber ocurrido errores de captura o de volcado de datos, conllevando ciertos sesgos a la hora de interpretar los mismos. Por otra parte, a pesar de no haber sido cuantitativamente significativas, han existido pérdidas de seguimiento que estadísticamente implican pérdida de información.

A la hora de clasificar a los pacientes en función de la enfermedad que motivó su trasplante, existe un cierto solapamiento de diagnósticos, pues no es infrecuente encontrar en un mismo paciente hepatópata varias patologías que justifiquen su cirrosis sin llegar a poder determinar cuál de las mismas es la causa de la descompensación cirrótica y, por tanto, responsable última de la necesidad de llevar a cabo el trasplante hepático. Además de este hecho, nuestro estudio cuenta con un tamaño muestral en cuanto a pacientes fallecidos que nos limita a la hora de obtener resultados estadísticamente significativos, especialmente cuando comparamos las causas de muerte en pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica y por otras causas.

Pese a las limitaciones mencionadas, la gran “n” global con la que cuenta este estudio, que abarca a todos los pacientes receptores de trasplante hepático en el CHUS a lo largo de 27 años, es una de sus principales fortalezas. Contar con un gran número de pacientes nos ha permitido extraer conclusiones que, consultando la bibliografía y comparando con datos de organismos como la ONT (España), el ELTR (Europa) o la UNOS (EE. UU.), parecen ser representativas de la situación clínica real de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

6. Conclusiones

- 1.- La Enfermedad Hepática Alcohólica (EHA) es la consecuencia del consumo excesivo y regular de alcohol y su expresión clínico-patológica es heterogénea. Es la causa más prevalente en Europa de cirrosis hepática y la indicación más frecuente de trasplante hepático en los países occidentales. La supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica, así como la del injerto, son, a día de hoy, equiparables a la del resto de indicaciones.
- 2.- La mediana de supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica en nuestra serie es de 13,55 años, siendo la de la serie general de 13,84 años. No existen diferencias estadísticamente significativas en la proporción de individuos fallecidos entre los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica y los trasplantados por otras causas.
- 3.- La supervivencia y causas de mortalidad post-trasplante son equiparables a las reportadas por otros centros y por los organismos de referencia a nivel nacional e internacional.
- 4.- El trasplante hepático indicado por cirrosis alcohólica se comporta mayoritariamente como factor protector frente a mortalidad a lo largo de nuestro periodo de seguimiento; no obstante, desde 2019, el impacto positivo deja de ser estadísticamente significativo, a diferencia de lo que ocurre con los pacientes trasplantados por tumores o cirrosis viral, que experimentan una mejoría continua durante su seguimiento.

7. Bibliografía

Adam, R., McMaster, P., O'Grady, J., Castaing, D., Klempnauer, J., Jamieson, N. V., Neuhaus, P., Lerut, J., Salizzoni, M., Pollard, S., Mühlbacher, F., Rogiers, X., Valdecasas, J. C. G., Berenguer, J., Jaeck, D., & Gonzalez, E. B. (2003). Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplantation*, 9(12), 1231-1243.

Addolorato, G., Bataller, R., Burra, P., DiMartini, A., Graziadei, I., Lucey, M. R., Mathurin, P., O'Grady, J., Pageaux, G. & Berenguer, M. (2016). Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Transplantation*, 100(5), 981-987.

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-IV* (4th ed.).

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5* (5th ed.).

An International Group. (1981). Alcoholic liver disease: morphological manifestations. *The Lancet*, 317(8222), 707-711.

Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., Tramacere, I., Islami, F., Fedirko, V., Scotti, L., Jenab, M., Turati, F., Pasquali, E., Pelucchi, C., Galeone, C., Bellocco, R., Negri, E., Corrao, G., Boffetta, P. & La Vecchia, C. (2014). Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 112(3), 580-593.

Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa, G., Tiribelli, C., Manenti, F., Sodde, M., Croce', L. S., Sasso, F., Pozzato, G., Cristianini, G. & Brandi and the Dionysos Study Group, G. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut*, 41(6), 845-850.

Burra, P., Burroughs, A. K., Graziadei, I., Pirenne, J., Valdecasas, J. C. G., Muiesan, P., Samuel, D. & Forns, X. (2016). EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 64(2), 433-485.

Caballería, J. (s. f.). *Historia natural de la hepatopatía alcohólica*.

Canan, C., Lau, B., McCaul, M., Keruly, J., Moore, R. & Chander, G. (2016). Effect of alcohol consumption on all-cause and liver-related mortality among HIV-infected individuals. *HIV Medicine*, 18(5), 332-341.

Carithers Jr., R. L., Herlong, H. F., Diehl, A. M., Shaw, E. W., Combes, B., Fallon, H. J. & Maddrey, W. C. (1989). Methylprednisolone Therapy in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis. *Annals of Internal Medicine*, 110(9), 685-690.

Cholankeril, G., & Ahmed, A. (2018). Alcoholic Liver Disease Replaces Hepatitis C Virus Infection as the Leading Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(8), 1356-1358.

- Cox, D. R., & Oakes, D. (1984). *Analysis of survival data*. Chapman; Hall/CRC.
- Dam, M. K., Flensburg-Madsen, T., Eliassen, M., Becker, U. & Tolstrup, J. S. (2013). Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 48(5), 585-591.
- D'Amico, G., Garcia-Tsao, G. & Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, 44(1), 217-231.
- Dew, M. A., DiMartini, A. F., Steel, J., De Vito Dabbs, A., Myaskovsky, L., Unruh, M. & Greenhouse, J. (2008). Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver Transplantation*, 14(2), 159-172.
- DiMartini, A., Dew, M., Day, N., Fitzgerald, M., Jones, B., DeVera, M., & Fontes, P. (2010). Trajectories of Alcohol Consumption Following Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 10(10), 2305-2312.
- Dumortier, J., Dharancy, S., Cannesson, A., Lassailly, G., Rolland, B., Pruvot, F. R., Boillot, O., Faure, S., Guillaud, O., Rigole-Donnadieu, H., Herrero, A., Scoazec, J. Y., Mathurin, P., & Pageaux, G. P. (2015). Recurrent Alcoholic Cirrhosis In Severe Alcoholic Relapse After Liver Transplantation: A Frequent and Serious Complication. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(8), 1160-1166.
- Eagon, P. K. (2010). Alcoholic liver injury: Influence of gender and hormones. *World Journal of Gastroenterology*, 16(11), 1377-1384.
- Eigenbrodt, M. L., McCashland, T. M., Dy, R. M., Clark, J., & Galati, J. (1997). Heterozygous alpha 1-antitrypsin phenotypes in patients with end stage liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 92(4), 602-607.
- European Liver Transplant Registry - ELTR*. (s. f.). <http://www.eltr.org>.
- Filingeri, V., Francioso, S., Sforza, D., Santopaolo, F., Oddi, F. M. & Tisone, G. (2016). A retrospective analysis of 1.011 percutaneous liver biopsies performed in patients with liver transplantation or liver disease: ultrasonography can reduce complications? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(17), 3609-3617.
- Fisher, R. A. (1935). The logic of inductive inference. *Journal of the Royal Statistical Society Series*, 98, 39-54.
- Fleming, M. F., Smith, M. J., Oslakovic, E., Lucey, M. R., Vue, J. X., Al-Saden, P., & Levitsky, J. (2017). Phosphatidylethanol Detects Moderate-to-Heavy Alcohol Use in Liver Transplant Recipients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41(4), 857-862.
- Gao, B. & Bataller, R. (2011). Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets. *Gastroenterology*, 141(5), 1572-1585.

Gitto, S., Micco, L., Conti, F., Andreone, P. & Bernardi, M. (2009). Alcohol and viral hepatitis: A mini-review. *Digestive and Liver Disease*, 41(1), 67-70.

Goldberg, D., Ditah, I. C., Saeian, K., Lalehzari, M., Aronsohn, A., Gorospe, E. C., & Charlton, M. (2017). Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*, 152(5), 1090-1099.

Hagström, H. (2017). Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much? *Current Hepatology Reports*, 16(2), 152-157.

Hartmann, P., Seebauer, C. T. & Schnabl, B. (2015). Alcoholic Liver Disease: The Gut Microbiome and Liver Cross Talk. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(5), 763-775.

Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R. & Ginès, P. (2017). Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*, 66(3), 541-553.

Herrero, J. R. (2012). Screening of de novo tumors after liver transplantation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27(6), 1011-1016.

Jepsen, P., Lash, T. L. & Vilstrup, H. (2016). The clinical course of alcoholic cirrhosis: development of comorbid diseases. A Danish nationwide cohort study. *Liver International*, 36(11), 1696-1703.

Kaplan, E. L., & Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), 457-481.

Kim, W., Mannalithara, A., Heimbach, J. K., Kamath, P. S., Asrani, S. K., Biggins, S. W., Wood, N. W., Gentry, S. E., & Kwong, A. J. (2021). MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*, 161(6), 1887-1895.

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2017). *Robbins Basic Pathology* (10th ed.). Elsevier - Health Sciences Division.

Lefkowitz, J. H. (2005). Morphology of Alcoholic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, 9(1), 37-53.

Levy, R. E., Catana, A. M., Durbin-Johnson, B., Halsted, C. H. & Medici, V. (2015). Ethnic Differences in Presentation and Severity of Alcoholic Liver Disease. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(3), 566-574.

Louvet, A., Labreuche, J., Artru, F., Boursier, J., Kim, D. J., O'Grady, J., Trépo, E., Nahon, P., Ganne-Carrié, N., Naveau, S., Diaz, E., Gustot, T., Lassailly, G., Cannesson-Leroy, A., Canva-Delcambre, V., Dharancy, S., Park, S. H., Moreno, C., Morgan, T. R., . . . Mathurin, P. (2015). Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology*, 149(2), 398-406.

Luca, A., Garcia-Pagan, J., Bosch, J., Feu, F., Caballeria, J., Groszmann, R. & Rodes, J. (1997). Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*, 112(4), 1284-1289.

Lucey, M. R., Carr, K. A., Beresford, T. P., Fisher, L. M., Shieck, V., Brown, K. M., Campbell, D. A., & Appelman, H. D. (1997). Alcohol use after liver transplantation in alcoholics: A clinical cohort follow-up study. *Hepatology*, 25(5), 1223-1227.

Lucey, M. R., Mathurin, P. & Morgan, T. R. (2009). Alcoholic Hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 360(26), 2758-2769.

Lucey, M. R., Schaubel, D. E., Guidinger, M. K., Tomé, S., & Merion, R. M. (2009). Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. *Hepatology*, 50(2), 400-406.

MacSween, R. & Burt, A. (1986). Histologic Spectrum of Alcoholic Liver Disease. *Seminars in Liver Disease*, 6(03), 221-232.

Malinchoc, M., Kamath, P. S., Gordon, F. D., Peine, C. J., Rank, J. & ter Borg, P. C. (2000). A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31(4), 864-871.

Mathurin, P., Moreno, C., Samuel, D., Dumortier, J., Salleron, J., Durand, F., Castel, H., Duhamel, A., Pageaux, G. P., Leroy, V., Dharancy, S., Louvet, A., Boleslawski, E., Lucidi, V., Gustot, T., Francoz, C., Letoublon, C., Castaing, D., Belghiti, J., . . . Duclos-Vallée, J. C. (2011). Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 365(19), 1790-1800.

Mathurin, P., O'Grady, J., Carithers, R. L., Phillips, M., Louvet, A., Mendenhall, C. L., Ramond, M. J., Naveau, S., Maddrey, W. C. & Morgan, T. R. (2010). Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*, 60(2), 255-260.

Mehta, G., Mookerjee, R. P., Sharma, V. & Jalan, R. (2014). Systemic inflammation is associated with increased intrahepatic resistance and mortality in alcohol-related acute-on-chronic liver failure. *Liver International*, 35(3), 724-734.

Mehta, M., Satsangi, S., Duseja, A., Taneja, S., Dhiman, R. K. & Chawla, Y. (2017). Can Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Co-Exist? *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 7(2), 121-126.

Merion, R. M., Schaubel, D. E., Dykstra, D. M., Freeman, R. B., Port, F. K. & Wolfe, R. A. (2005). The Survival Benefit of Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 5(2), 307-313.

Morgan, T. R., Ghany, M. G., Kim, H. Y., Snow, K. K., Shiffman, M. L., De Santo, J. L., Lee, W. M., Di Bisceglie, A. M., Bonkovsky, H. L., Dienstag, J. L., Morishima, C., Lindsay,

K. L. & Lok, A. S. F. (2010). Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*, 52(3), 833-844.

Nahon, P., Kettaneh, A., Tengher-Barna, I., Zioli, M., de Ledinghen, V., Douvin, C., Marcellin, P., Ganne-Carrié, N., Trinchet, J. C. & Beaugrand, M. (2008). Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*, 49(6), 1062-1068.

Organización Nacional de Trasplantes (ONT). (2021). Registro Español de Trasplante Hepático (RETH): Memoria General de Resultados, 2021. En <https://www.sethepatico.org>.

Piano, S., Marchioro, L., Gola, E., Rosi, S., Morando, F., Cavallin, M., Sticca, A., Fasolato, S., Forza, G., Chiara Frigo, A., Plebani, M., Zanusi, G., Cillo, U., Gatta, A., & Angeli, P. (2014). Assessment of alcohol consumption in liver transplant candidates and recipients: The best combination of the tools available. *Liver Transplantation*, 20(7), 815-822.

R Core Team. (2020). *R: A language and environment for statistical computing*. Retrieved from <https://www.R-project.org/>.

Rehm, J., Mathers, C., Popova, S., Thavorncharoensap, M., Teerawattananon, Y. & Patra, J. (2009). Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *The Lancet*, 373(9682), 2223-2233.

Rehm, J., Taylor, B., Mohapatra, S., Irving, H., Baliunas, S., Patra, J. & Roerecke, M. (2010). Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Review*, 29(4), 437-445.

Salameh, H., Raff, E., Erwin, A., Seth, D., Nischalke, H. D., Falletti, E., Burza, M. A., Leathert, J., Romeo, S., Molinaro, A., Corradini, S. G., Toniutto, P., Ulrich, S., Daly, A., Day, C. P., Kuo, Y. F. & Singal, A. K. (2015). PNPLA3 Gene Polymorphism Is Associated With Predisposition to and Severity of Alcoholic Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 110(6), 846-856.

Sandahl, T. D., Jepsen, P., Ott, P. & Vilstrup, H. (2011). Validation of prognostic scores for clinical use in patients with alcoholic hepatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 46(9), 1127-1132.

Sassi, F. (2015). Tackling harmful alcohol use: economics and public health policy. *OECD Publishing eBooks*.

Schoening, W., Buescher, N., Rademacher, S., Andreou, A., Kuehn, S., Neuhaus, R., Guckelberger, O., Puhl, G., Seehofer, D., & Neuhaus, P. (2013). Twenty-Year Longitudinal Follow-Up After Orthotopic Liver Transplantation: A Single-Center Experience of 313 Consecutive Cases. *American Journal of Transplantation*, 13(9), 2384-2394.

Singh, S., Murad, M. H., Chandar, A. K., Bongiorno, C. M., Singal, A. K., Atkinson, S. R., Thursz, M. R., Loomba, R. & Shah, V. H. (2015). Comparative Effectiveness of

Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*, 149(4), 958-970.

Spahr, L., Chalandon, Y., Terraz, S., Kindler, V., Rubbia-Brandt, L., Frossard, J. L., Breguet, R., Lanthier, N., Farina, A., Passweg, J., Becker, C. D. & Hadengue, A. (2013). Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation in Patients with Decompensated Alcoholic Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*, 8(1), e53719.

Stickel, F., Datz, C., Hampe, J. & Bataller, R. (2017). Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut and Liver*, 11(2), 173-188.

Stickel, F., Moreno, C., Hampe, J. & Morgan, M. Y. (2017). The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, 66(1), 195-211.

Teli, M., Day, C., James, O., Burt, A. & Bennett, M. (1995). Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *The Lancet*, 346(8981), 987-990.

Thursz, M., Gual, A., Lackner, C., Mathurin, P., Moreno, C., Spahr, L., Sterneck, M. & Cortez-Pinto, H. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, 69(1), 154-181.

Thursz, M. R., Richardson, P., Allison, M., Austin, A., Bowers, M., Day, C. P., Downs, N., Gleeson, D., MacGilchrist, A., Grant, A., Hood, S., Masson, S., McCune, A., Mellor, J., O'Grady, J., Patch, D., Ratcliffe, I., Roderick, P., Stanton, L., . . . Forrest, E. H. (2015). Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 372(17), 1619-1628.

Tome, S., & Lucey, M. R. (2003). Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 39(3), 302-307.

Torok N. (2015). Update on Alcoholic Hepatitis. *Biomolecules*, 5(4), 2978-2986.

UNOS | United Network for Organ Sharing | US Organ Transplantation. (s. f.). UNOS. Recuperado 9 de mayo de 2023, de <https://unos.org/>

Watt, K. D. S., Pedersen, R. A., Kremers, W. K., Heimbach, J. K., & Charlton, M. (2010). Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post-Liver Transplant: Results of the NIDDK Long-Term Follow-Up Study. *American Journal of Transplantation*, 10(6), 1420-1427.

Wood, S. N. (2017). *Generalized additive models: An introduction with R*.

World Health Organization. (2014). *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014*. World Health Organization.

Younossi, Z. & Henry, L. (2016). Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology*, 150(8), 1778-1785.

AGRADECIMIENTOS

En este trabajo hemos contado con la inestimable ayuda de Carla Díaz Louzao (Unidad de Bioestadística, Departamento de Estadística, Análisis Matemático y Optimización) y Francisco Gude Sampedro (Unidad de Epidemiología Clínica del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela) para el tratamiento de los datos estadísticos.