

¿MELD o Maddrey?: comparación de 2 modelos pronóstico en pacientes con hepatitis tóxica por alcohol

Zapata-Irissón L¹, Jurado-Núñez JJ², Altamirano-Gómez JT^{2,3}

1 Servicio de Gastroenterología y Dirección de Enseñanza e Investigación, Hospital Juárez de México. México, Distrito Federal.

2 Servicio de Gastroenterología, Hospital Juárez de México. México, Distrito Federal.

3 Laboratori de Reserca i Referència Hepatica, Servei de Medicina Interna-Hepatologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. José Trinidad Altamirano Gómez. Dirección: Servei de Medicina Interna-Hepatologia, Laboratori de Reserca i Referència Hepàtiques, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129. CP 08035, Barcelona, Cataluña, España. Correos electrónicos: jaltami@vhebron.net o dr_altamirano@hotmail.com.

El Dr. Altamirano actualmente forma parte del Hospital Universitario Vall d'Hebron con la recepción del estímulo Héctor Orozco Zepeda 2007 por parte de FUNSALUD A.C. y FUNDHEPA.

Fecha recibido: 15 enero 2008 • Fecha aprobado: 29 mayo 2008

Resumen

Introducción: La hepatitis tóxica es quizá la manifestación aguda más frecuente del paciente con enfermedad hepática por alcohol. Históricamente el índice de función discriminatoria (IFDm) > 32 se ha asociado con una mortalidad de hasta 50% en estos pacientes. MELD es una escala reciente que se ha validado como factor independiente de mortalidad en pacientes candidatos a trasplante hepático.

Objetivo: Comparar la utilidad en mortalidad del puntaje de MELD vs. índice de discriminación de Maddrey en pacientes con hepatitis alcohólica y analizar los factores pronóstico en una cohorte mexicana.

Material y métodos: Se evaluó la utilidad de MELD, comparándolo con el índice de discriminación de Maddrey de manera retrospectiva en 67 pacientes hospitalizados con hepatitis alcohólica en el Hospital Juárez de México.

Resultados: La c-estadística para el IFDm fue de 0.69 (IC 0.56-0.82) y para MELD fue de 0.73 (IC 0.61-0.86), la sensibilidad y especificidad de IFDm > 32 en predecir mortalidad a siete días fue 100 y 7.1%, respectivamente y para MELD > 21 la sensibilidad fue de 96% y especificidad de 9.5%. La presencia de encefalopatía > grado 2 y creatinina > 1.5 mg/dL fueron factores predictivos independientes de mortalidad.

Abstract

Background: The toxic hepatitis is the most common manifestation of acute liver disease in patient with alcohol. In these patients the discriminatory function index (DFI) > 32, has been associated with a mortality rate of up to 50%. MELD is a scale that has been recently validated as independent risk factors for death in patients who are candidates for liver transplantation.

Objectives: To compare the usefulness in mortality score vs. MELD. Maddrey index of discrimination in patients with alcoholic hepatitis and analyze the factors in a cohort Mexican prognosis.

Materials and methods: We evaluated the usefulness of MELD, compared with the index of discrimination Maddrey so retrospective in 67 hospitalized patients with alcoholic hepatitis in the Hospital Juárez in Mexico.

Results: The c-statistic for mDFI was 0.69 (CI 0.56-0.82) and to MELD was 0.73 (CI 0.61-0.86), sensitivity and specificity of DFI > 32 in 7 days to predict mortality was 100 and 7.1%, Respectively, and to meld > 21 sensitivity was 96% and specificity of 9.5%. The presence of encephalopathy > grade 2 and creatinine > 1.5 mg/dL was independent predictors of mortality.

Conclusions: MELD > 21 calculated on admission, is equally useful for the mDFI for predicting

Conclusiones: MELD > 21 calculado al ingreso, es igual de útil que el IFDm para predecir mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica en la primera semana.

mortality in patients with alcoholic hepatitis in the first week.

Introducción

La hepatitis alcohólica (HA) es un síndrome inflamatorio agudo,¹ asociado con alta mortalidad a corto plazo.² El poder identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad es sumamente importante, no sólo para tomar decisiones en relación al tratamiento individual, sino también para poder diseñar estudios clínicos que permitan analizar los tratamientos potenciales para esta enfermedad. Históricamente se ha descrito un índice de función discriminatoria (IFD) para predecir mortalidad en pacientes con HA e identificar al grupo que se beneficia del tratamiento con corticosteroides.^{2,3} El clásico IFD se modificó (IFDm) para obtener un ajuste de puntuación > 32, corte numérico que identificaba de manera más precisa a los pacientes con mortalidad mayor al 50% a un mes.⁴ Sin embargo, para calcular el IFDm se requiere la utilización del Tiempo de protombina (Tp), el cual en la actualidad ha sido reemplazado por el Internacional Normalized Ratio (INR).⁵ La puntuación de *Mayo end Stage Liver Disease* (MELD) se ha utilizado para predecir mortalidad en enfermedades hepáticas terminales y en pacientes en lista de espera para trasplante hepático, recientemente ha demostrado ser útil en la predicción de muerte de pacientes con HA.^{6,7,8} Los componentes de la puntuación de MELD también se han descrito como predictores individuales de mortalidad en hepatitis tóxica por alcohol.⁹

En México, a la fecha, no queda claro si la utilidad de MELD en hepatitis alcohólica puede llegar a ser reproducible al igual que el IFDm utilizado cotidianamente. Asimismo, los factores de mal pronóstico dentro del paciente con HA no se encuentran completamente esclarecidos en población mexicana.

Objetivo

Primario: Comparar la utilidad para predecir muerte a siete días del modelo pronóstico de MELD vs.

IFDm, calculados al ingreso hospitalario en una población mexicana con diagnóstico de HA a un hospital de referencia de México.

El objetivo secundario fue encontrar los factores de riesgo demográficos, clínicos y/o bioquímicos en esta cohorte de pacientes con HA.

Material y métodos

Se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de HA hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México, en el periodo de enero de 2002 a enero de 2005. La presencia de HA se confirmó con base en criterios clínicos y bioquímicos. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se obtuvieron de manera retrospectiva mediante la revisión de expedientes clínicos.

Los criterios de inclusión utilizados fueron los siguientes: 1) consumo referido de alcohol dentro de los dos meses previos a su ingreso en una cantidad ≥ 40 g/día en pacientes masculinos y ≥ 20 g/día en femeninos; 2) relación de aspartato-amino transferasa (AST)/alanino-amino transferasa (ALT) superior a dos; 3) valores de AST superiores a 37 U/L; 4) nivel de Bilirrubinas totales (BT) ≥ 2 mg/dL; 5) pacientes con edad ≥ 18 años; 6) panel viral (virus de inmunodeficiencia humano tipo 1 y 2, antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpos contra virus de la hepatitis C negativo); y 7) pacientes que contaran con las variables de laboratorio necesarias para el cálculo de MELD e IFDm (véase posteriormente).

Se excluyeron aquellos pacientes con: falla renal crónica establecida, pacientes en hemodiálisis, enfermedades oncológicas, consumo reciente de drogas, diabetes descompensada, uso crónico en los dos meses previos de medicamentos potencialmente hepatotóxicos y/o hepatopatías autoinmunes anteriormente documentadas.

Se eliminaron de análisis todos los pacientes que no contaran con datos suficientes (clínicos

o bioquímicos) para los cálculos de MELD e/o IFDm.

El modelo de MELD y el IFDm se calcularon con las siguientes fórmulas:

$$\text{MELD score is } 3.8 \cdot \log_e(\text{bilirubin [mg/dL]}) \\ + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.6 \cdot \log_e(\text{creatinine [mg/dL]})$$

$$\text{IFDm} = 4.6 \cdot (\text{Tp-paciente} - \text{Tp-testigo}) \\ + \text{BT(mg/dL)}$$

A todos los pacientes se les calculó MELD e IFDm dentro de las primeras 24 h a su ingreso y posteriormente se realizó un nuevo cálculo de los índices a los siete días.

Dentro del análisis de las variables clínicas, la nomenclatura y grado de encefalopatía hepática se realizó mediante los criterios del Consenso de Viena¹⁰ y los grados de ascitis mediante los criterios del Club de la Ascitis.¹¹

El tratamiento de los pacientes con diagnóstico de HA fue de soporte en todos los casos, así como medidas antiamonio estándar (enemas lactosados al 20% t.i.d.) en el caso de encefalopatía hepática y tratamiento endoscópico (ligadura endoscópica o escleroterapia) en el caso de hemorragia digestiva alta variceal en los casos que ésta se presentara.

Los pacientes con IFDm superior a 32 puntos o MELD superior a 21 puntos fueron tratados mediante corticoesteroides (prednisona 40 mg/día VO) siempre y cuando no tuvieran contraindicación a recibirlos (infecciones locales o sistémicas previas o recientes diagnosticadas y sin tratamiento, insuficiencia renal y/o hemorragia digestiva alta).

El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS para Windows (Versión 13.0). Se realizaron curvas ROC para evaluar la utilidad pronóstica de MELD y de IFDm determinando el Área Bajo la Curva (ABC) y expresándose como *c*-estadística.

Los valores de *c*-estadística se catalogaron como de utilidad en la práctica clínica cuando fuesen superiores a 0.7 y excelentes en cuanto a predicción de muerte, cuando se encontraran superiores a 0.8. La correlación de los puntajes entre sí y con la mortalidad se evaluó mediante el Coeficiente de Correlación de Pearson (*r*).

El análisis de factores pronóstico se realizó con la asociación de las variables demográficas, clínicas y de laboratorio con la mortalidad a los siete días mediante análisis univariado utilizando

Tabla 1. Características de los pacientes.

(Promedio)	Totales n = 67	Vivos n = 42	Defunción n = 25
Edad (años)	43	41	46
Leucocitos	21490	18,107	27172
Hb (g/dL)	11	11	11
Hto (%)	32	32	31
VCM (fL)	100	100	100
Plaquetas	192,059	194,857	187,360
Tp (seg)	24	22	29
Tpt (seg)	48	46	53
INR	2.4	2.1	2.9
Urea	92	67	136
Creatinina (mg/dL)	3	2.3	4.2
Sodio (mmol/L)	134	135	131
Potasio (mmol/L)	3.7	3.5	4
Albúmina(g/dL)	2.2	2.3	2.2
Bilirrubinas totales (mg/dL)	23	21	28
AST (U/L)	176	157	209
ALT (U/L)	72	60	92
Ascitis 1/2/3 Grado		13/21/8	0/13/12
Child Pugh A/B/C (*)		0/4/38	0/2/23
IFDm	82	68	105
MELD	32	30	35
Días estancia	11	14	6

(*) Child-Pugh tomado al ingreso hospitalario.

la prueba de χ^2 , considerando una $p < 0.05$ como significancia estadística en todos los casos.

Resultados

Se encontraron 120 pacientes con diagnóstico de HA de los cuales se eliminaron de análisis 53 casos. En los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, se obtuvo información de su evolución única y exclusivamente a través del expediente clínico. Del total de pacientes analizados ($n = 67$) 57 fueron masculinos (85%) y 10 (15%) femeninos.

Para el análisis de los datos se formaron dos grupos en función de la sobrevivencia a los siete días del ingreso: sobrevivientes (Grupo A) y defunciones (Grupo B). Las características demográficas,

Figura 1.

Curva ROC para la utilidad de IFDm (al ingreso) en predicción de mortalidad a siete días en pacientes hospitalizados con HA. El Área Bajo la Curva (ABC) representa la utilidad predictiva del IFDm y es de 0.69 (IC 0.56-0.82).

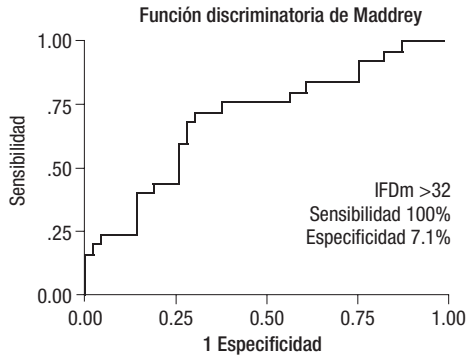


Figura 2.

Curva ROC para la utilidad de MELD (al ingreso) en predicción de mortalidad a siete días en pacientes hospitalizados con HA. El Área Bajo la Curva (ABC) representa la utilidad predictiva de MELD y es de 0.73 (CI 0.61-0.86).

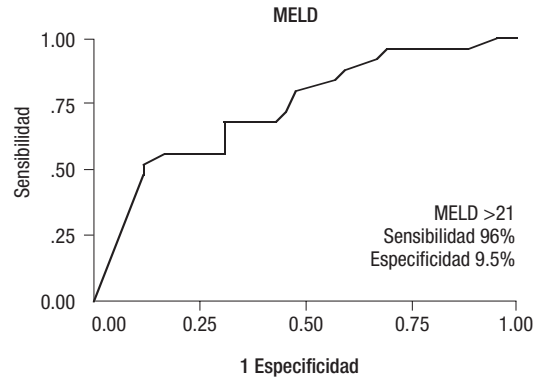


Figura 3.

Comparación de MELD e IFDm para predecir mortalidad en hepatitis tóxica por OH.

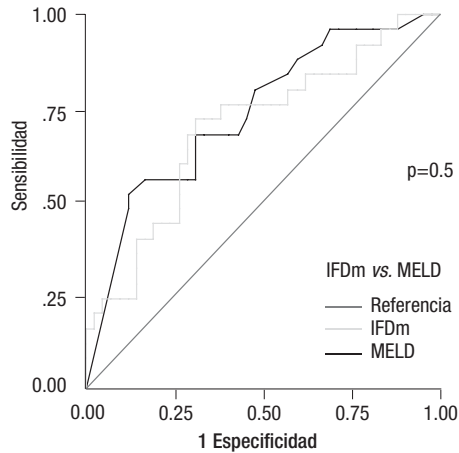


Tabla 2.

Coefficiente de correlación de Pearson (r) entre escalas y mortalidad.

		IFDm	MELD	Defunción
IFDm r	(Pearson)	1	.57**	.34**
	Sig. (2-colas)	--	.000	0.004
MELD r	(Pearson)	.57**	1	.37
	Sig. (2-colas)	.000	--	.002
Defunción r	(Pearson)	.34**	.37**	1
	Sig. (2-colas)	.004	.002	--

** La correlación es significativa a un nivel de 0.001 (2 -colas)

clínicas, de laboratorio, escala de MELD e IFDm al ingreso, se muestran en la **tabla 1**.

La mortalidad general fue de $n = 25$ (37%), el tiempo de estancia hospitalaria en general fue de $\bar{X} = 11$ días (Grupo A $\bar{X} = 14$ días y Grupo B $\bar{X} = 6$ días). El promedio de la puntuación de MELD al ingreso fue de $\bar{X} = 32 \pm 7$ (Grupo A = 30 ± 7 , Grupo B = 35 ± 6). El promedio de IFDm fue de 82 ± 2 puntos (Grupo A = 68 ± 1 Grupo B = 105 ± 2).

La utilidad predictiva del IFDm >32 puntos al ingreso mostró una c -estadística de 0.69 (IC 0.56-0.82) con una sensibilidad de 100% y especificidad de 7.1% para predecir mortalidad a siete días en pacientes con HA hospitalizados (**figura 1**). La utilidad predictiva de la puntuación de MELD >21 en mortalidad a siete días fue de 0.73 (IC 0.61-0.86) con una sensibilidad de 96% y especificidad de 9.5% (**figura 2**).

Al comparar el IFDm y MELD para la predicción de mortalidad en HA las curvas ROC generadas no mostraron significancia estadística ($p=0.5$) (**figura 3**). Tanto el IFDm y MELD correlacionaron (aunque pobremente) con la mortalidad, con un

Tabla 3.

Asociación de variables clínicas y de laboratorio con mortalidad a siete días en pacientes con hepatitis alcohólica.

Variable	Núm. pacientes	%	Mortalidad a siete días	p
Edad (años)	> 46	24	46	0.34
	≤46	43	31	
Sexo	Femenino	10	10	0.07
	Masculino	57	42	
Encefalopatía (grado)	≤2	37	6	<0.0001*
	>2	30	77	
Bilirrubina (mg/dL)	≤ 7	8	25	0.27
	7-14	16	31	
	14-21	7	14	
	>21	36	47	
Creatinina (mg/dL)	≤1.5	30	20	0.01*
	>1.5	37	51	
Albúmina (g/dL)	≤3	64	37	0.68
	>3	3	33	
INR	≤1.5	11	19	0.19
	1.5-2.5	34	35	
	>2.6	22	50	
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	>15	37	40	0.72
	≤15	30	33	
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	> 145	44	40	0.56
	≤ 145	23	30	
Na (mmol/L)	<135	38	45	0.23
	>135	29	27	

Significancia estadística p = ≤0.05 (*)

coeficiente de correlación de Pearson 0.34 y 0.37, respectivamente (**tabla 2**).

Los factores pronóstico que se asociaron significativamente con mortalidad entre nuestros pacientes fueron la presencia de encefalopatía ≥ grado 2 ($p < 0.0001$) y creatinina >1.5 mg/dL ($p < 0.01$) (**tabla 3**). Al realizar una comparación de relación bivariada, aquellos pacientes que tuvieron asociación de ambos parámetros presentaron una mortalidad de 90% (**tabla 4**).

Discusión

El presente estudio se realizó para valorar MELD como escala predictiva de mortalidad comparada con el tradicional IFDm (índice de Maddrey) en pacientes con HA.

Tabla 4.Relación entre mortalidad y la presencia de encefalopatía y azoemia en pacientes con hepatitis alcohólica ($n = 67$).

Encefalopatía >2 (grado)	Creatinina >1.5 (mg/dL)	Núm. de pacientes	Mortalidad (siete días)
Sí	Sí	21 (31%)	90%
Sí	No	9 (13%)	44%
No	Sí	17 (25%)	0%
No	No	20 (30%)	10%

Ambos modelos pronóstico calculados al ingreso son importantes para predecir la mortalidad a siete días e identificar al grupo de pacientes con mayor riesgo y que son candidatos a intervención terapéutica, mediante corticoesteroides, para tratar de modificar su sobrevida.

Como lo informado en la literatura^{7,9} al compararse las dos escalas en cuanto a mortalidad, se encontró que ambas son útiles, y que no existe una ventaja sustancial de MELD sobre IFDm. Aunque lo argumentado en ventaja al utilizar la escala de MELD sobre el IFDm es que la primera utiliza el INR que actualmente es un parámetro aún más estandarizado y con aplicación universal, comparado con el Tp que es expresado en segundos y que es altamente dependiente de la sensibilidad del reactivo de tromboplastina utilizado en la prueba.

MELD ha sido validado ampliamente en cohortes con patologías hepáticas heterogéneas,⁵ de manera retrospectiva y prospectiva, lo cual lo hace una escala moderna y con alta aplicabilidad, pero su utilidad en algunas patologías hepáticas aún no está al 100% clara.

Sin embargo, una limitante para el clínico en cuanto a la aplicación de MELD es la disponibilidad para el cálculo del mismo, ya que se requiere acceso al sitio Web de la *Mayo Clinic*, o bien, una computadora de mano, esto por el tipo de cálculo logarítmico utilizado en la obtención del puntaje de la escala. Por otro lado, el IFDm utilizando operaciones algorítmicas sencillas puede llegar a ser más útil y sencillo de obtener dentro del día a día del médico clínico.

Es bien conocido que los valores de corte aceptados para predecir mortalidad para IFDm son de > 32; en nuestra población la especificidad se incrementó a 40% utilizando valores de corte para el IFDm de > 55 con una repercusión a la baja en la sensibilidad (80%) de la escala.

En cuanto a la puntuación de MELD, al utilizar un valor de corte > 30 , la especificidad aumentó hasta 52% con una sensibilidad de 80%.

A diferencia de lo descrito por otros autores,^{5,7,9} la especificidad de IFDm y MELD en nuestro estudio fue baja y una posible explicación a esto es el estado de gravedad en el que nuestros pacientes ingresan a hospitalización con puntuaciones mucho más elevadas de ambas escalas que lo descrito dentro de la literatura mundial. Por esta razón, dentro de nuestra cohorte se incrementaron los puntos de corte tradicionalmente evaluados (IFDm > 32 y MELD > 21), con la intención de elevar la especificidad sin disminuir de una manera importante la sensibilidad de la prueba. Proponiendo que, al menos dentro de nuestro medio hospitalario, y por las características de estos pacientes, se pudiesen utilizar niveles más elevados de corte en las escalas evaluadas para la estimación de mortalidad.

En este estudio, la encefalopatía superior a grado 2 y los niveles de creatinina elevados fueron los dos factores individuales con significancia estadística predictiva de mortalidad, este efecto se puede explicar ya que dentro de la estimación de función hepática residual de un paciente, la encefalopatía es uno de los elementos que pueden marcar el situarlo en uno u otro estadio funcional, y por otro lado, es bien conocido que el impacto de la caída de la función renal en el paciente con hepatopatía descompensada puede llegar a ser mortal por el desarrollo de síndrome hepatorenal. Al comparar el efecto de las dos variables clínicamente significativas en el desenlace de un paciente podemos claramente observar que el hecho de estar ambas presentes, lleva a un porcentual de muerte de hasta 90%.

Un tema de debate actual acerca de los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica y, que probablemente es la causa de más peso para mortalidad de este grupo de pacientes, es la estimación de su función residual previa al desarrollo de hepatitis aguda, razón por la cual probablemente el llevar una cuantificación minuciosa en seguimiento de la clase funcional mediante Child-Pugh (no evaluada en este estudio) y/o MELD previo al evento agudo pueden ser trascendentales como factores de riesgo.

A pesar que este estudio tiene la limitante de ser de índole retrospectiva, nos da una perspectiva amplia de cómo ingresa la población mexicana a hospitales de referencia de población con escasos recursos y/o en pobreza extrema, y de las diferencias en cuanto a presentación bioquímica de estos pacientes al compararlos con literatura mundial. Razón por la cual se necesita la realización de estudios prospectivos y multicéntricos en este grupo de pacientes, probablemente considerando incluso nuevos parámetros y escalas pronóstico novedosas como el GAHS (*Glasgow alcoholic hepatitis scoring system*) que aún no se han aplicado dentro de la población mexicana.

Conclusión

En conclusión, MELD (>21) al ingreso, es un modelo útil y reproducible en la práctica clínica para predecir mortalidad a corto plazo en pacientes mexicanos con HA y éste a su vez es equivalente al tradicional IFDm.

Las variables pronóstico más importantes en esta cohorte de pacientes fueron la presencia de encefalopatía hepática $>$ a grado 2 y la elevación de creatinina sérica >1.5 mg/dL.

Bibliografía

1. Menon K, Gores G, Shah V. Pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1021-1029.
2. Morgan MY. The treatment of alcoholic hepatitis. *Alcohol* 1996;31:117-34.
3. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS *et al.* Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 1978;75:193-99.
4. Carithers RJ, Herlong H, Diehl A *et al.* Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685-90.
5. Kamat PS, Wiesner RH, Malinchoc M *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
6. Seth M, Riggs M, Patel T *et al.* Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002;2:2.
7. Dunn W, Jamil LH, Brown L *et al.* MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-58.
8. Srikrueja W, Kyulo NL, Runyon BA *et al.* MELD score it's a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function Score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700-6.
9. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A. Predicting utility of a model for end-stage liver disease in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:4020-5.
10. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K *et al.* Hepatic encephalopathy-Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-721.
11. Moore K, Wong F, Gines P, Bernardi M *et al.* The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the international ascites club. *Hepatology* 2003;38:258-266.